

**Postoperatives Schmerzmanagement mit kontinuierlicher
Infusion von Ropivacain versus Placebo bei Patienten mit minimalinvasivem
Mitralklappeneingriff**

- eine prospektive, randomisierte, doppelt verblindete Studie

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Dr. med.

an der Medizinischen Fakultät
der Universität Leipzig

eingereicht von:

Christine Ruhland geb. Fenske

* 04.10.1982 in Dresden

angefertigt an:

Universität Leipzig

Herzzentrum Leipzig

Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin

Betreuer:

PD Dr. med. habil. J. Ender

Prof. Dr. med. U. X. Kaisers

Beschluss über die Verleihung des Doktorgrades vom 18.03.2014

Inhaltsverzeichnis

BIBLIOGRAPHISCHE BESCHREIBUNG	4
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	5
1. DIE EINLEITUNG	7
1.1. DAS FAST-TRACK-THERAPIEKONZEPT	7
1.2. DAS POSTOPERATIVES SCHMERZMANAGEMENT	7
1.3. DIE ZIELSETZUNG DER ARBEIT	9
2. DAS MATERIAL UND DIE METHODEN	10
2.1 DAS STUDIENDESIGN	10
2.2 DAS NARKOSEVERFAHREN	10
2.3 DAS ON-Q® PAINBUSTER® KATHETERSYSTEM	13
2.4 DIE LABORANALYSEVERFAHREN	14
2.5 DIE STATISTISCHE AUSWERTUNG	14
3. DIE ERGEBNISSE	15
3.1. DAS PATIENTENKOLLEKTIV	15
3.2. DIE SCHMERZSCORE-ERGEBNISSE	16
3.3. DIE ERGEBNISSE DES PIRITRAMIDBEDARFES	20
3.4. DIE ERGEBNISSE DER ANGEFORDERTEN ZUSATZMEDIKATIONEN	21
3.5. DIE ERGEBNISSE DES ALPHA-1-SAURE-GLYKOPROTEINS UND DER ROPIVACAINSERUMSPIEGEL	22
4. DIE DISKUSSION	23
4.1. DIE METHODENKRITIK	23
4.1.1 DAS STUDIENKONZEPT	23
4.1.2 DIE STICHPROBENMENGE UND DIE AUSFALLQUOTEN	23
4.1.3 DIE STATISTISCHE AUSWERTUNG	24
4.1.4 DIE KATHETERLAGE	25
4.1.5 DAS LOKALANÄSTHETIKUM ROPIVACAIN	26
4.1.6 DIE ZUSATZANALGETIKA	26
4.2. DIE ERGEBNISKRITIK	27
4.2.1 URSACHEN FEHLENDER WIRKSAMKEIT	27
4.2.2 DIE ROPIVACAINPLASMAKONZENTRATIONEN	30
4.3. VERGLEICH DER ERGEBNISSE MIT DER LITERATUR	31
4.3.1 DIE FAST-TRACK-KARDIOANÄSTHESIE	31
4.3.2 DAS PERIOPERATIVE SCHMERZMANAGEMENT	32
4.3.2.1 Die rückenmarksnahen Verfahren	33
4.3.2.2 Die peripheren Katheterverfahren	35
4.3.2.2 Die parenterale Opioidapplikation	38
4.3.2.4 Die orale Nicht-Opioidgabe	38
4.4. DIE FALSIFIZIERUNG DER ARBEITSHYPOTHESE	39
4.5. DER AUSBLICK	39
5. DIE ZUSAMMENFASSUNG UND DAS FAZIT	41

ANLAGEN	43
LITERATURVERZEICHNIS	44
ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS	55
ERKLÄRUNG ÜBER DIE EIGENSTÄNDIGE ABFASSUNG DER ARBEIT	56
LEBENS LAUF	57
DANKSAGUNG	58

Bibliographische Beschreibung

Ruhland, Christine

Titel der Arbeit:

Postoperatives Schmerzmanagement mit kontinuierlicher Infusion von Ropivacain versus Placebo bei Patienten mit minimalinvasivem Mitralklappeneingriff

Universität Leipzig, Dissertation

58 S., 108 Lit., 8 Abb., 7 Tab., 1 Anlagen.

Referat:

Die suffiziente Therapie postoperativer Schmerzen ist ein bedeutender Bestandteil aktueller Fast-Track-Narkoseverfahren. Die vorliegende randomisierte, kontrollierten, doppelt verblindete Studie untersucht das mögliche Verbesserungspotential eines lokalen Wundkatheters im multimodalen Analgesiekonzept bei minimalinvasiven kardiochirurgischen Eingriffen.

In der prospektiven Untersuchung bekommen 50 Patienten ein intraoperativ inseriertes ON-Q® PainBuster® Kathetersystem. Patienten der Verumgruppe erhalten über 72 Stunden postoperativ Ropivacain 0,375 % über das lokale Wundkathetersystem mit einer Flussrate von 5 ml/h, Patienten der Placebogruppe zum Vergleich Natriumchloridlösung 0,9 %. Als Basisanalgesie werden alle Patienten mittels eines oralen Nicht-opioid-Analgetikum und intravenösem Piritramid therapiert.

Im postoperativen Verlauf von 5 Tagen werden die visuell analoge Schmerzskala bei unterschiedlichen Aktivitäten und der Bedarf von intravenös applizierten Piritramid über die PCA-Pumpe als Ergebnisse evaluiert. Diese Ergebnisse werden mit den aktuellen Analgesieverfahren im Rahmen der Thorax- und Kardiochirurgie verglichen und diskutiert. Mögliche Alternativen werden abschließend aufgezeigt.

Abkürzungsverzeichnis

AMPA-Rezeptor	Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazolepropionic Acid Rezeptor
ASD	Atrium-Septum-Defekt
ASS	Acetylsalicylsäure
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
AWR	Aufwachraum
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
cm	Zentimeter
DIVS	Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Schmerztherapie
et al.	et alii
i.v.	intravenös
IMC	Intermediate Care, Synonym: chirurgische Wachstation
HLM	Herz-Lungen-Maschine
HZL	Herzzentrum Leipzig
KG	Körpergewicht
kg	Kilogramm
KHK	koronare Herzkrankheit
m	männlich
mg	Milligramm
MIDCAB	minimally invasive direct coronary artery bypass
min	Minuten
Min	Minimum
Max	Maximum
n	Anzahl
NCA	Nurse-controlled Analgesia
NMDA-Rezeptor	N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor
NRS	Numeric rating scale
NSAR	nicht-steriodales Antirheumatikum, Synonym: Nicht-Opioidanalgetikum
NSAID	non-steroidal anti-inflammatory drug, Synonym: Nicht-Opioid-analgetikum
PCA-Pumpe	Patient-controlled-analgesia Pumpe

p.o.	per os
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
TEA	thorakale Epiduralanalgesie-, anästhesie
VAS	Visuelle Analogskala
vs.	versus
w	weiblich
WHO	World Health Organization
z.B.	zum Beispiel

1. Die Einleitung

1.1. Das Fast-Track-Therapiekonzept

In den vergangenen Jahren wurden zahlreiche Neuerungen im operativen Therapiekonzept im Sinne des Fast-Track-Regimes etabliert. Das Ziel ist die schnelle postoperative Rehabilitation des Patienten. Dieses multimodale Konzept begründet die Zusammenarbeit der chirurgischen, anästhesiologischen, physiotherapeutischen und pflegerischen Arbeit. Durch Reduktion der perioperativen Stressantwort soll die frühzeitige Extubation, Mobilisierung und Krankenhausentlassung angestrebt werden. Im Konzept sind atraumatische Operationstechniken und geeignete Anästhesieverfahren mit eventueller Kombination aus Regional- und Allgemeinanästhesie eingebunden. Eine suffiziente Schmerztherapie, postoperativ zügiger enteraler Ernährungsaufbau und effiziente physiotherapeutische Behandlung ergänzen das Konzept (Kehlet 1997, Möllhoff et al. 2007).

Die Besonderheiten des Fast-Track-Konzeptes in der Kardiochirurgie begründen sich in der großen Invasivität des Eingriffes. Für die Etablierung eines extrakorporalen kardiopulmonalen Kreislaufes mit Hilfe der Herz-Lungen-Maschine ist ein Eingriff ins Gerinnungssystem notwendig. Dies führt zusammen mit der perioperativen milden Hypothermie zur inflammatorischen Immunreaktion bzw. SIRS. Darin kann eine temporäre Reduktion der kardialen Pumpfunktion begründet sein. Um das Risiko eventueller Komplikationen zu vermindern, wurde eine Extubationszeit von bis zu sechs bzw. acht Stunden nach Operationsende im Fast-Track-Konzept der Kardiochirurgie integriert (Cheng 1998 a & b, Strüber M. und Winterhalter M. 2009).

1.2. Das postoperative Schmerzmanagement

Die Schmerzbehandlung im Anschluss an operative Eingriffe ist eine zentrale und bedeutende Aufgabe im medizinischen Alltag. Genesungsprozess und Wohlbefinden des Patienten sind direkt damit in Zusammenhang zu bringen (Milgrom et al. 2004).

Ziel der Schmerzbehandlung ist es, die Aktivierung des nozizeptorischen Systems mit konsekutiver Aktivierung des sympathiko-adrenergen Systems zu reduzieren. Ein erhöhter sympathischer Tonus des vegetativen Nervensystems begünstigt die Freisetzung kataboler Hormone, welche einen Hypermetabolismus initiieren. Dies führt postoperativ in Kombination mit reduziertem Appetit zu Erschöpfung und Müdigkeit, Immobilisation bis hin zu Muskelatrophie. Solch einen Prozess gilt es zu unterbinden, um postoperative Komplikationen zu reduzieren (Kehlet 1997, Möllhoff et al. 2007). Mit suffizienter Analgesie wird die Reduktion der Morbidität, die Beschleunigung des Gene-

sungsprozesses, eine Verbesserung der klinischen Ergebnisse und möglicherweise eine Reduktion der Behandlungskosten in Zusammenhang gebracht (Davies et al. 2006, Apfelbaum 2003).

Die Vorteile des Fast-Track-Anästhesieverfahrens haben sich in den letzten Jahren stark etabliert und Einzug in die evidenzbasierende Medizin gehalten. Eine Herausforderung im Fast-Track-Regime stellt die postoperative Schmerztherapie dar mit dem Ziel lange Phasen der Analgosedierung zu reduzieren. Für die frühzeitige Extubation bedarf es der suffizienten Schmerzbehandlung. Besonders Patienten mit lateraler Minithorakotomie im kardiochirurgischen Eingriff bedürfen einer gezielten Therapie. Sie äußern aufgrund der anatomischen Besonderheit des operativen Zuganges häufig stärkere Schmerzen als Patienten mit dem Zugang der medianen Sternotomie (Conacher 1990, Ganapathy 2002). Begründet wird dies teilweise durch die Traumatisierung der kostalen Knorpelanteile. Die postoperative suffiziente Schmerztherapie ist somit von entscheidender Bedeutung (Carabine et al. 1995, Nay et al. 1996 und Dhole et al. 2001).

Die Therapiemöglichkeiten erstrecken sich von intravenöser Opioidapplikation, über rückenmarksnahen Verfahren mit Lokalanästhetika bzw. epiduraler oder intrathekaler Opioidgabe, bis hin zu regionalanästhetischen Verfahren mit intercostaler, intrapleuraler oder extrapleuraler-paravertebraler Applikation. Des Weiteren bestehen Therapieansätze über die systemische Gabe von Nichtopioidanalgetika, kryoanalgetischen Verfahren und Kombinationen mit transcutaner elektrischer Nervenstimulation (Kavanagh et al. 1994, Detterbeck 2005).

Seit der Zunahme der Bedeutung des suffizienten Schmerzmanagements können intraoperativ eingesetzte Wundkatheter zur Applikation von Lokalanästhetika zahlreiche Vorteile aufzeigen. Die verbesserte Analgesie und somit die Reduktion der Opioidmenge samt deren Nebenwirkungsprofil, sowie die Zunahme der Patientenzufriedenheit und die mögliche Reduktion der Krankenhausverweildauer sind von Vorteil. Eine simple Insertionstechnik und eine geringe technische Fehlerrate ergänzen die vorangestellten Argumente (Liu et al. 2006).

Die Komplikationen unzureichender Analgesie erstrecken sich auf den Gesamtorganismus. Das operative Trauma induziert im Organismus eine mediatorenassoziierte Stressantwort. Eine insuffiziente Schmerztherapie führt zum erhöhten Sympathikotonus verbunden mit hypertensiven Kreislaufverhältnissen und Tachykardie. Die erhöhte Herzarbeit kann bei kardial vorerkrankten Patienten Myokardischämien hervorrufen und Infarzierungen provozieren. Schmerzbedingt verminderte Atmung und Reduktion der Husteneffektivität begünstigen Atelektasen, Sekretverhalt und konsekutive Pneumonien. Verminderte Mobilität erhöht das thromboembolische Risiko und führt langfristig zu Muskelatrophien. Eine gastrointestinale Stase mit den möglichen Komplikationen eines paralytischen Ileus kann die Genesung des Patienten verzögern. Psychologische Komplikationen wie

Angst, Schlaflosigkeit bis hin zur Feindseligkeit wirken sich negativ auf den Gesundungsprozess aus. Diese Komplikationen können einen prolongierten Genesungsprozess und Krankenhausaufenthalt begründen (Kehlet 1997, Taylor et al. 1996).

Ebenso ist eine effiziente Schmerztherapie für die Prävention von Langzeitschmerzsyndromen, sogenannte Postthorakotomiesyndrome, von Bedeutung. Eine suffiziente Analgesie im postoperativen Akutschmerzereignis scheint anteilig eine präventive Wirkung zu haben (Roberge 1998, Soto und Fu 2003).

Sowohl medizinische als auch ökonomische Gründe sprechen für ein effektives Schmerzmanagement. Verringerte perioperative Komplikationen verkürzen die Krankenhausverweildauer, erhöhen die Patientenzufriedenheit und entlasten das Gesundheitswesen (Bader et al. 2010).

1.3. Die Zielsetzung der Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist der Vergleich der Effektivität der bisher im Herzzentrum Leipzig angewandten perioperativen Schmerztherapie, bestehend aus der Kombination von oral verabreichten Nicht-Opioiden und der intravenösen PCA mittels Opiat (Piritramid), mit der zusätzlichen lokalen, langstreckigen Applikation von Ropivacain 0,375 % bei minimalinvasiver Kardiochirurgie mit lateraler Thorakotomie als operativen Zugangsweg.

In der vorliegenden Untersuchung wurde der Einsatz des ON-Q® PainBuster® Kathetersystems bestückt mit Ropivacain 0,375 % im Vergleich zur Placebostudienlösung mit physiologischer Kochsalzlösung in einer prospektiven, randomisierten Doppelblindstudie evaluiert. Als primäre Endpunkte wurden die Reduktion des subjektiven Schmerzempfindens der Probanden anhand der VAS und der Verringerung des Piritramidbedarfes definiert.

2. Das Material und die Methoden

2.1 Das Studiendesign

Das Studienprotokoll entspricht einer klinischen, prospektiven, randomisierten, doppelt verblindeten, placebokontrollierten Studie im Bereich der postoperativen Schmerztherapie bei minimalinvasiver Kardiochirurgie im Fast-Track-Therapie-Regime. Entsprechend des bewilligten Antrages der Ethikkommission (66-2007) der Universität Leipzig konnten insgesamt 50 Patienten im Zeitraum von September 2007 bis Mai 2008 in die Studie aufgenommen werden.

Eingeschlossen wurden Patienten ab dem 18. Lebensjahr mit Indikation zum elektiven kardiochirurgischen Eingriff in minimalinvasiver Technik der lateralen Thorakotomie in Fast-Track-Anästhesie mit folgenden Operationsindikationen:

- Operation an der Mitralklappe (Rekonstruktion oder Ersatz)
- ASD-Verschluss
- Raumforderung (Myxom) im linken Vorhof
- Eingefäßoperation in minimalinvasiver Technik
- Kryoablation des Vorhofes.

Ausschlusskriterien beliefen sich auf Patienten unter dem 18. Lebensjahr, Notfallindikation oder bestehende Schwangerschaft zum Operationszeitpunkt.

2.2 Das Narkoseverfahren

Die Patienten wurden am Vorabend der Operation mit 20 – 40 mg Dikaliumclorazepat und am OP-Tag gewichtsadaptiert mit Dormicum 5 – 7,5 mg p.o. prämediziert. Die Narkose wurde mittels Propofol 1 %, Sufentanil und Rocuronium eingeleitet, sowie routinemäßig mit Remifentanil (0,2 µg/kg KG/min) und Sevoflurane, während der Herz-Lungen-Maschine mit kontinuierlicher Infusion von Propofol (3 mg/kg KG/h), aufrechterhalten.

Dem Einschluss in die Studie gingen eine ausführliche Aufklärung und schriftliche Einwilligung des Patienten voraus. Im Verlauf der Operation erfolgte die Reevaluation des klinischen Zustandes des Patienten für das Fast-Track-Verfahren mit anschließender Anforderung der Studienlösung aus der Krankenhausapotheke. Die Zuweisung des Patienten in einen der beiden Studienarme wurde per Losverfahren in der Krankenhausapotheke entschieden. Die Zuordnung der codierten

Studienlösungen in die unterschiedlichen Studienarme wurde durch die Krankenhausapotheke bis zum Ende der Studie im Sinne der doppelten Verblindung geheim gehalten. Die Studienlösung, kodiert mit einer Nummer von 1 bis 50, wurde zeitnah in den OP-Trakt geliefert. Entsprechend des Studienarmes wurden entweder vier Flaschen á 100 ml mit 0,9%er Natriumchloridlösung in der Placebogruppe oder mit Ropivacain 0,375 % einer Charge in der Verumgruppe geliefert.

Im OP-Saal erfolgte die sterile Füllung des Reservoirs des Kathetersystems ON-Q® PainBuster® Soaker Catheter der Firma I-Flow/USA. Gegen Ende der Operation legte der Kardiochirurg den Katheter mit Hilfe eines Insertionstrokars entlang des verschlossenen Interkostalraumes ein. Das distale Ende wurde ca. 3-5 cm ventral des Operationsschnittes ausgeleitet. Der Katheter wurde mit 10 ml Studienlösung im Sinne einer Bolusapplikation gespült.

Nach Beendigung des chirurgischen Eingriffes erfolgte die Verlegung der Patienten in den Aufwachraum. Im Sinne der Fast-Track-Anästhesie wurde eine Extubation in den ersten zwei postoperativen Stunden im Aufwachraum angestrebt. Notwendige Sicherheitskriterien wie Normothermie, hämodynamisch stabile Kreislagsituation, tolerable Nachblutung und suffiziente Analgesie mussten erfüllt sein. Nach der Extubation erfolgte die nichtinvasive Beatmung für ca. eine Stunde.

Nach dem Eintreffen im Aufwachraum wurde das Reservoir mit dem Kathetersystem konnektiert und das thermoregulierte Durchflussventil mittels Pflaster an der Thoraxwand des Patienten befestigt. Auf dem Reservoir wurde die Nummer der Studienlösung dokumentiert. Die zusätzliche Analgesie zur und nach der Extubation erfolgte durch den im Aufwachraum tätigen Anästhesisten mittels Piritramid intravenös. Jeder Patient wurde mit einer PCA-Pumpe für Bolusapplikationen von 2 mg Piritramid ohne Basalrate versorgt und die Handhabung erklärt. Bei entsprechend klinisch stabilem Zustand der Patienten erfolgte die Verlegung auf die chirurgische Wachstation (IMC).

Zur Schmerztherapie erfolgte zusätzlich die orale Gabe von 3 x 500 mg Ibuprofen standardmäßig. Patienten mit KHK erhielten anstatt Ibuprofen 2 x 75 mg Diclofenac bei gleichzeitiger Dauertherapie mit ASS.

In den folgenden fünf postoperativen Tagen wurde zweimal täglich eine Schmerzvisite anhand eines standardisierten Fragebogens durchgeführt. Es erfolgte die Evaluation des Schmerzzustandes des Patienten mittels der visuellen, analogen Schmerzskala (0 = keine Schmerzen; 10 = schlimmste vorstellbare Schmerzen) bei verschiedenen Aktivitäten. Hierzu wurde der Patient aufgefordert die Einschätzung seines Schmerzzustandes allgemein ruhend im Bett, beim Hustenstoß, beim

Aufsetzen im Bett und gehender Fortbewegung bei der Mobilisation zu beurteilen. Die Ergebnisse der täglichen Visiten wurden zu einem Mittelwert zusammengefasst. Zusätzlich wurden während der Visite klinische Zeichen einer Ropivacainintoxikation ausgeschlossen sowie die applizierte Menge an Piritramid und zusätzliche Analgetika dokumentiert. Jeweils 24, 48 und 72 Stunden nach der Konnektion des Katheters wurden zeitnah Laborentnahmen zur Bestimmung des Ropivacainspiegels und des Alpha-1-saure-Glycoproteins getätigt. Die Insertionsstellen des Katheters, die korrekte Applikation und Konnektion wurden täglich bei der Schmerzvisite kontrolliert. Ebenso wurde der Wachheitszustand des Patienten anhand der RAMSAY-Sedierungsskala eingeschätzt.

Am dritten postoperativen Tag wurde das Kathetersystem nach 72 Stunden Laufzeit unter sterilen Bedingungen entfernt und auf Vollständigkeit geprüft. Die Insertionsstelle wurde mittels eines sterilen Verbandpflasters abgedeckt.

Der Anwendungszeitraum der PCA-Pumpe war abhängig vom individuellen Bedarf des Patienten. Der tägliche Verbrauch von Piritramid, sowie die Gesamtmenge nach Beendigung der Laufzeit wurden dokumentiert.

Bei unzureichender Analgesie trotz des multimodalen Therapiekonzeptes konnten Patienten beim Stationspersonal bei dringlichem Bedarf Zusatzmedikation im Sinne einer Akutmedikation anfordern. Diese wurden gesondert dokumentiert und ausgewertet. Die Auswahl des Präparates lag in der Verantwortlichkeit des Stationsarztes.

2.3 Das ON-Q® PainBuster® Kathetersystem

Das ON-Q® PainBuster® Kathetersystem ist ein Applikationssystem, welches zur kontinuierlichen Infusion von 5 ml/h der im Reservoir enthaltenen Lösung eingesetzt wird. Die Applikationsdauer beträgt ca. 72 h.

In der Verumgruppe mit der Ropivacainlösung 0,375 % entspricht dies 18,75 mg Wirkstoff pro Stunde, mit einer dementsprechenden Kumulativdosis von 450 mg Ropivacain in 24 Stunden.

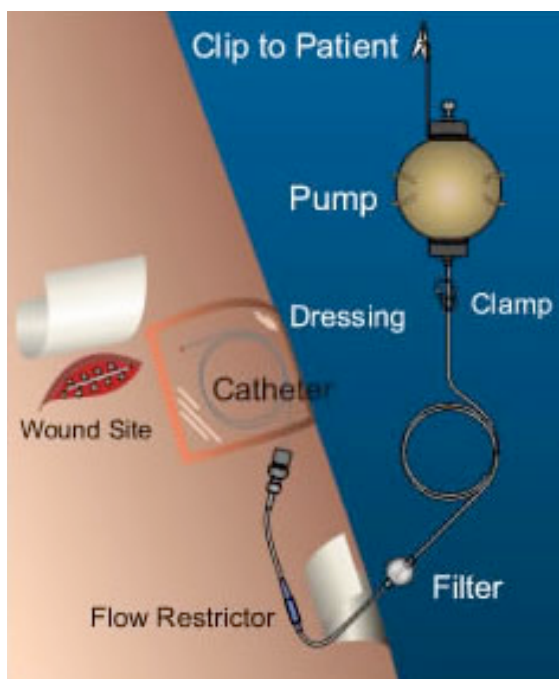


Abb. 1: ON-Q® PainBuster Schmerzkathe-
tersystem

¹Das Kathetersystem besteht aus einem E-Clip zur Befestigung des Reservoirs, einem Füllanschluss, einem Reservoir, einer Verschlussklemme, einem Filter, einem Durchflussregler, sowie einem antimikrobiell beschichteten Katheter mit fünf Perforationen am distalen Ende für eine langstreckige Applikation.

Der Katheter wurde intraoperativ platziert, das Reservoir im Aufwachraum konnektiert und die kontinuierliche Infusion vor der Beendigung der invasiven Beatmungstherapie gestartet. Der Patient wurde mit dem Kathetersystem auf die Wachstation, im späteren Verlauf auf die Normalstation verlegt. Nach 72 Stunden Laufzeit wurde das Kathetersystem zeitnah entfernt.

Aufgrund seines gering ausgeprägten Nebenwirkungsprofils wurde als Lokalanästhetikum Ropivacain 0,375 % verwendet. Das Wirkpotential ist mit Bupivacain vergleichbar, kardiotoxische und neurotoxische Effekte sind weniger ausgeprägt. Aufgrund des lipophilen Charakters ist eine gute lokalanästhetische Potenz zu verzeichnen, es kommt zur zügigen Anreicherung in neuronalen Strukturen und nur langsam zur systemischen Resorption (Zink 2003).

¹ Quelle der Abbildung: URL: <http://www.phildavidsonmd.com/images/howitworks.jpg> Zugriff am: 13.03.2013

2.4 Die Laboranalyseverfahren

Das Drugmonitoring des Ropivacains wurde durch das medizinische Versorgungszentrum Dr. Eberhard & Partner aus Dortmund mit Hilfe des Verfahrens der High-Performance-Liquid-Chromatographie (Hochleistungs-Flüssigkeits-Chromatographie) bewerkstelligt. Analysematerial war eine Serummonovette mit venösem Blut, welches im 24-h-Intervall während der Applikationsdauer des Lokalanästhetikums kontrolliert wurde. Entsprechend des Referenzbereiches des Labors entspricht 1-2 µg/ml dem therapeutischen Bereich, ab 4 µg/ml wird der toxische Bereich des Gesamtropivacains definiert.

Die Bestimmung des Alpha-1-saure-Glykoproteins aus dem Serum erfolgte mit Hilfe des Nephelometrieverfahrens des Labors Dr. Limbach und Kollegen des Medizinischen Versorgungszentrums in Heidelberg. Der Referenzbereich erstreckt sich von 0,55 - 1,4 g/l. Analysematerial war wiederum venöses Blut.

2.5 Die statistische Auswertung

Die statistische Validierung wurde in Zusammenarbeit mit dem Institut für medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie der Universität Leipzig durchgeführt.

Die Prüfung auf Normalverteilung erfolgte bei kontinuierlichen Größen mittels Histogrammen. Merkmale wurden mittels Median, Minimum und Maximum beziehungsweise der 25 % -, 75 %-Quantile verglichen. Als nichtparametrischer Test für den Gruppenvergleich wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Kategoriale Größen sind mittels Chi²- bzw. Fisher's exaktem Test ausgewertet worden. Alle Tests sind mit einer zweiseitigen Irrtumswahrscheinlichkeit Alpha=5 % durchgeführt worden. Die statistischen Analysen wurden im Programm SPSS® Version 17 durchgeführt, für die graphische Darstellung wurde Microsoft® Excel® MAC 2011 Version 14.2.2 (120421) und Number's 09 Version 2.0.5 (368) (Apple Inc.) verwendet.

3. Die Ergebnisse

3.1. Das Patientenkollektiv

Von September 2007 bis Mai 2008 wurden 50 Patienten mit einem mittleren Alter von 55 Jahren (34-76 Jahren) in die Untersuchung eingeschlossen. Es konnten 34 der 50 in die Studie eingeschlossenen Patienten ausgewertet werden. Alle Patienten unterzogen sich einem elektiven, kardiochirurgischen Eingriff entsprechend der in Tabelle 1 durchgeführten Operation.

operativer Eingriff	Verum Anzahl n	Placebo Anzahl n
Mitralklappenersatz/-rekonstruktion	17	10
Mitralklappenersatz/-rekonstruktion und PFO-Verschluss	2	0
Mitralklappenersatz/-rekonstruktion und Kryoablation	0	3
Resektion Raumforderung Vorhof	1	0
Kryoablation	0	1

Tabelle 1: Art des operativen Eingriffes im Gruppenvergleich

In der Verumgruppe waren 20 Patienten und in der Placebogruppe 14 Patienten auszuwerten. Das Fast-Track-Protokoll erlaubte keine Auswertung von Patienten, die langfristig beatmet bzw. auf die Intensivtherapiestation übernommen wurden. Dies betraf sechs Patienten. Drei Patienten mussten sich einer Re-Thorakotomie unterziehen. Ein Patient entwickelte postoperativ ein akutes Nierenversagen mit urämischem Koma, ein Patient erlitt intraoperativ einen apoplektischen Insult. Ein weiterer Patient wurde ausgeschlossen, weil sich nachträglich ein chronischer Analgetikaabusus herausstellte. Eine postoperative Kurzzeitpsychose machte bei einem Patienten eine Befragung unmöglich und bei zwei Patienten kam es zur versehentlichen Katheterdislokation vor Beendigung der Laufzeit. Ein Patient trat von der Teilnahme der Studie aus persönlichen Gründen zurück.

Die demographischen Daten der zwei Vergleichsgruppen sind Tabelle 2 zu entnehmen. Diese unterschieden sich in keinem der Merkmale signifikant, der Euroscore und die HLM-Dauer waren bei dem Patientenkollektiv der Placebogruppe höher. Zum Gruppenvergleich wurden neben den konstitutionellen Eckdaten der Patienten anästhesiologische, kardiologische sowie kardiochirurgische Risikoklassifikationen und die Operationseckdaten herangezogen.

	Verum Median (Min/Max)	Placebo Median (Min/Max)	p-Wert
Alter (Jahren)	52 (34-77)	57 (38-76)	0,341
Größe (cm)	177 (154-200)	177 (156-193)	0,959
Gewicht (kg)	80 (53-115)	81 (65-105)	0,717
Geschlecht (m/w)	10/10	9/5	0,495
ASA 2/3	8/12	5/9	0,849

	Verum Median (Min/Max)	Placebo Median (Min/Max)	p-Wert
NYHA 1/2/3/4	4/11/4/1	3/5/6/0	0,592
Euro-Score	1,79 (1,51-12,69)	2,89 (1,51-12,81)	0,090
HLM-Dauer (min)	135 (95-184)	154 (76-203)	0,083
Ischämiedauer (min)	85 (52-122)	97 (52-147)	0,341
OP-Dauer (min)	180 (130-230)	201 (119-279)	0,120

Tabelle 2: Demographische Daten des Patientenkollektives

Beim Vergleich der Krankenhausaufenthaltsdauer und der Verweildauer auf der Intermediate Care konnten keinerlei signifikante Unterschiede nachgewiesen werden. Der Median der IMC-Verweilzeit differiert um 23 Minuten. Die Spannweite der Verweildauer sowohl auf der IMC als auch der Gesamtaufenthalt im Krankenhaus ist in beiden Gruppen groß.

Die Beatmungsdauer ist die Summe der intraoperativen Beatmungszeit und der invasiven Beatmungszeit im Aufwachraum bis zur Extubation. Die nichtinvasive Beatmungstherapie nach Extubation wurde nicht eingeschlossen. Die invasive Beatmungsdauer war in der Verumgruppe um 15 % kürzer, die Probanden mit Ropivacainapplikation via des Kathetersystems wurden durchschnittlich 28 Minuten früher extubiert als die der Vergleichsgruppe. Eine statistische Signifikanz wurde nicht nachgewiesen (siehe Tabelle 3).

	Verum Median (Min/Max)	Placebo Median (Min/Max)	p-Wert
Gesamtbeatmungszeit (min)	302 (220/480)	355 (215/700)	0,104
Nachbeatmungszeit AWR (min)	64 (34/205)	92 (35/220)	0,090
IMC-Zeit (min)	1229 (187/1606)	1206 (350/1552)	0,996
Krankenhausaufenthalt (d)	13 (8/42)	15 (5/42)	0,849

Tabelle 3: Beatmungs- und Verweilzeiten

3.2. Die Schmerzscore-Ergebnisse

Bei dem Vergleich der VAS-Werte konnten keine signifikanten Gruppenunterschiede gezeigt werden. Aktivitäten der postoperativen Mobilisierung wie beim suffizienten Hustenstoß und dem Aufsetzen im Bett ergaben höhere Werte der subjektiven Schmerzempfindung. Während sich die Medianwerte der allgemeinen Schmerzempfindung in den ersten drei postoperativen Tagen bei Ruhe im Bett zwischen ein und drei Punkten auf der VAS befanden, sind Husten und Aufsetzen im Bett mit annähernd zweifach hohen VAS-Werten angegeben worden.

	Verumgruppe Median (Min/Max)	Placebogruppe Median (Min/Max)	p-Wert
VAS Tag 1	2 (1/5)	3 (1/6)	0,061
VAS Tag 2	1 (0/6)	1 (0/6)	0,341
VAS Tag 3	1 (0/4)	1 (0/6)	0,416
VAS Tag 4	0 (0/5)	0 (0/1)	0,359
VAS Tag 5	1 (0/2)	1 (0/2)	0,823
VAS Husten Tag 1	5 (1/8)	6 (2/9)	0,148
VAS Husten Tag 2	4 (0/8)	4 (1/8)	0,796
VAS Husten Tag 3	3 (0/10)	4 (0/10)	0,641
VAS Husten Tag 4	3 (0/10)	3 (1/10)	0,717
VAS Husten Tag 5	1 (0/8)	2 (0/8)	0,849
VAS Aufsetzen Tag 1	4 (0/10)	3 (0/9)	0,666
VAS Aufsetzen Tag 2	3 (0/10)	3 (0/8)	1,000
VAS Aufsetzen Tag 3	2 (0/5)	2 (0/7)	0,904
VAS Aufsetzen Tag 4	1 (0/6)	1 (0/7)	0,796
VAS Aufsetzen Tag 5	0 (0/8)	0 (0/7)	0,522
VAS Gehen Tag 1	3 (0/7)	3 (2/6)	0,687
VAS Gehen Tag 2	2 (0/8)	1 (0/4)	0,622
VAS Gehen Tag 3	1 (0/5)	1 (0/5)	0,616
VAS Gehen Tag 4	0 (0/3)	0 (0/4)	0,439
VAS Gehen Tag 5	0 (0/3)	0 (0/2)	0,823

Tabelle 4: VAS-Werte numerisch als Median, Minimum, Maximum und p-Wert der Signifikanzuntersuchung

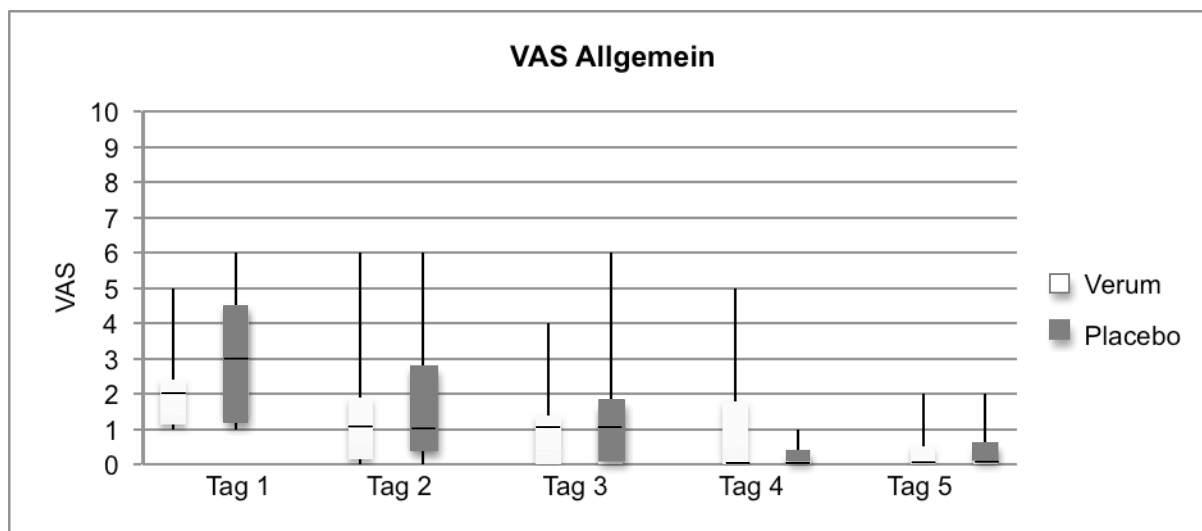


Abb. 2: Gruppenvergleich VAS allgemein, ruhend im Bett als Darstellung der Mediane, der Minima, der Maxima sowie 25- und 75 % Quantile während der ersten fünf postoperativen Tage

Der Gruppenvergleich der Schmerzbeurteilung anhand der VAS in Ruhe zeigt am ersten postoperativen Tag eine verminderte Schmerzintensität in der Verumgruppe jedoch ohne statistische Signifikanz ($p=0,061$). Die Medianwerte im restlichen Beobachtungszeitraum waren identisch (siehe Abb. 2).

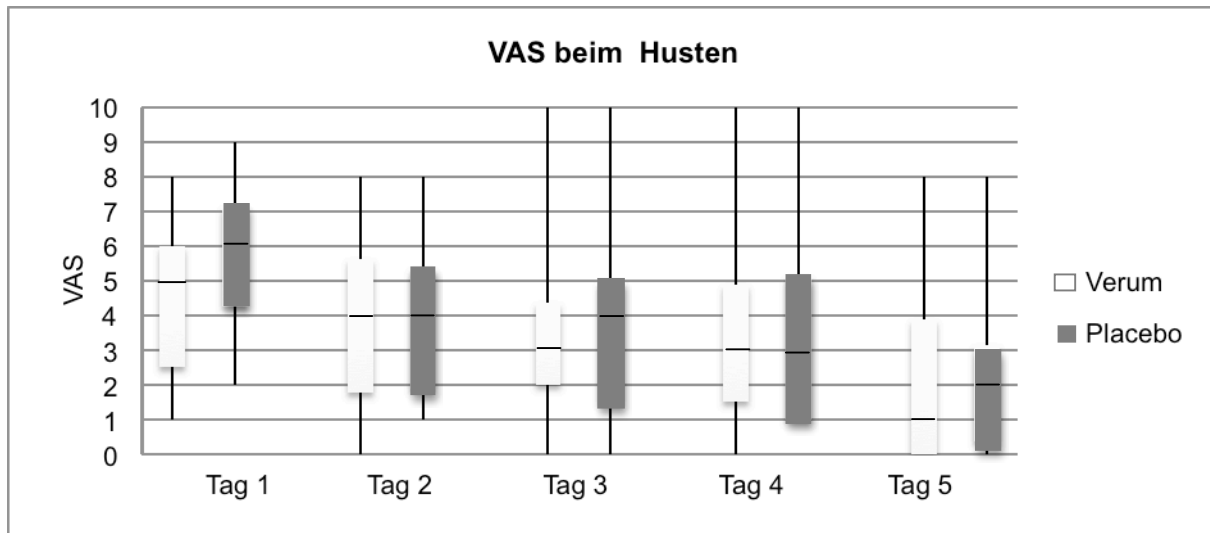


Abb. 3: Gruppenvergleich VAS beim Husten als Darstellung der Mediane, der Minima, der Maxima sowie 25- und 75 % Quantile während der ersten fünf postoperativen Tage

Beim Husten wurden die höchsten Schmerzintensitäten geäußert, diese unterscheiden sich in den Gruppen geringfügig. Die höchsten Maximalwerte wurden in beiden Untersuchungsgruppen am dritten und vierten postoperativen Tag beschrieben. Am ersten, dritten und fünften Tag lagen die Mediane der Placebogruppe auf der VAS um einen Zahlenwert über denen der Verumgruppe.

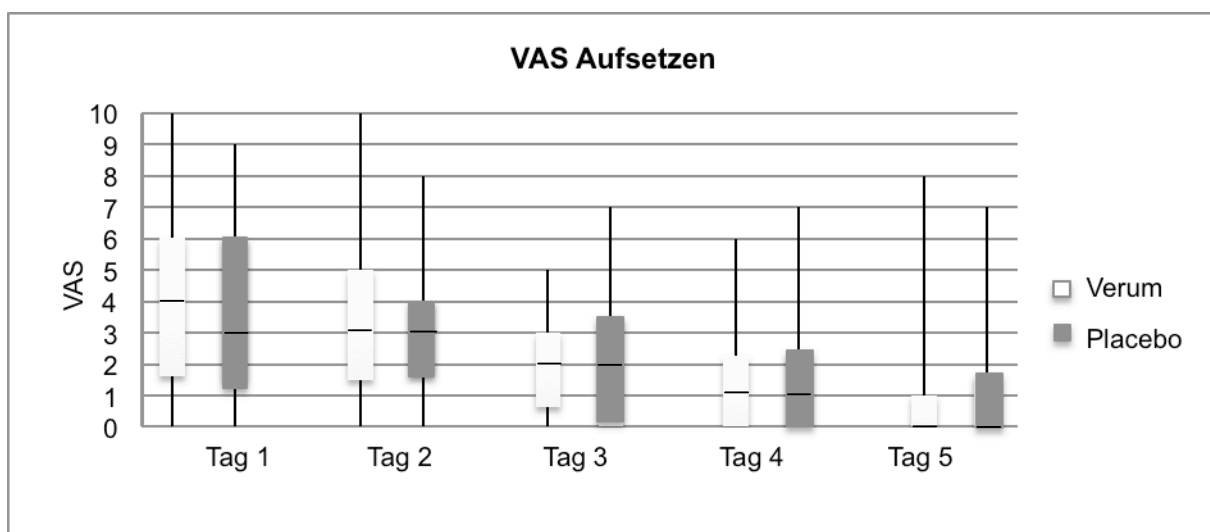


Abb. 4: Gruppenvergleich VAS beim Aufsetzen als Darstellung der Mediane, der Minima, der Maxima sowie 25- und 75 % Quantile während der ersten fünf postoperativen Tage

Bei der Auswertung der VAS beim Aufsetzen im Bett wurden die Schmerzintensitäten in beiden Gruppen annähernd gleich geäußert. Die Streubreite der Angaben war in der Verumgruppe größer als in der Placebogruppe.

Ähnliche Ergebnisse zeigen die Angaben der VAS im Rahmen der weiteren Mobilisation. Die Medianwerte sind fast durchgehend identisch und bewegen sich im unteren Drittel der VAS (siehe Abb. 5).

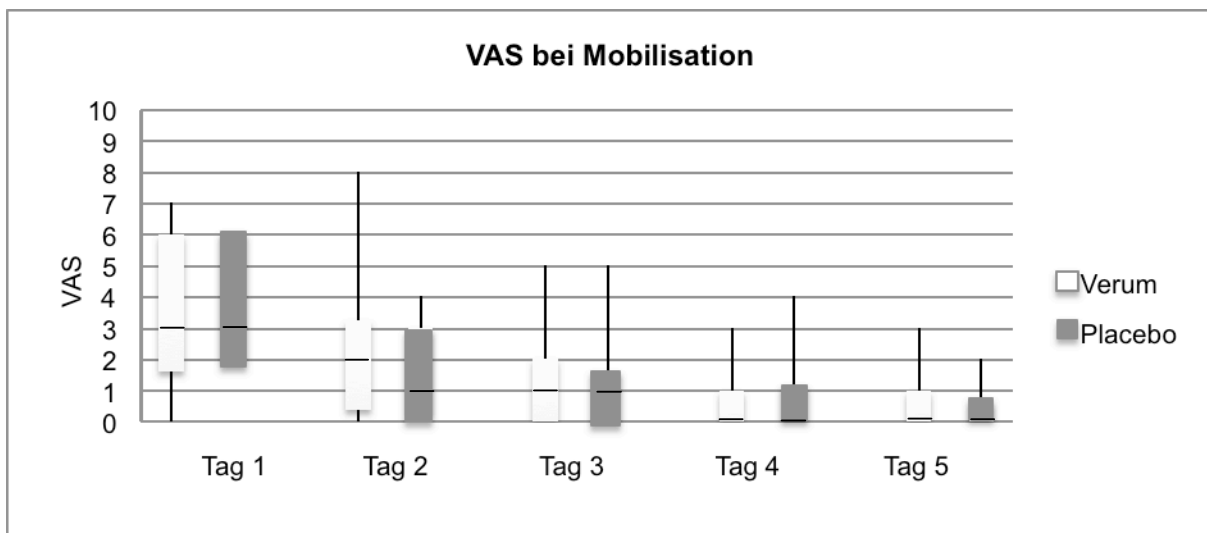


Abb. 5: Gruppenvergleich der VAS bei Mobilisation als Darstellung der Mediane, der Minima, der Maxima sowie 25- und 75 % Quantile während der ersten fünf postoperativen Tage

3.3. Die Ergebnisse des Piritramidbedarfes

Der Vergleich des Piritramidbedarfes zwischen den Patientenkollektiven wies keine signifikanten Unterschiede auf. Es ist ein Trend zu erkennen, dass Patienten der Verumgruppe einen diskret höheren Piritramidbedarf im Zeitintervall bis zum Ende des ersten postoperativen Tages verzeichneten.

	Verumgruppe Median (Min/Max)	Placebogruppe Median (Min/Max)	p-Wert
Piritramidbedarf (mg) im AWR	10 (0/25)	8 (2/26)	0,323
Piritramidbedarf (mg) OP-Tag	27 (0/62)	23 (0/58)	0,986
Piritramidbedarf (mg) Tag 1	11 (2/44)	7 (0/39)	0,138
Piritramidbedarf (mg) Tag 2	3 (0/28)	3 (0/45)	0,849
Piritramidbedarf (mg) Tag 3	0 (0/29)	0 (0/42)	0,717
Piritramidbedarf (mg) Tag 4	0 (0/0)	0 (0/10)	0,743
Piritramidbedarf (mg) Tag 5	0 (0/0)	0 (0/0)	1,000
Piritramidbedarf (mg) gesamt	51 (18/118)	43 (12/107)	0,592

Tabelle 5: Piritramidbedarf (mg) im Gruppenvergleich

Der Mehrbedarf an Piritramid der Verumgruppe gesehen am Median überstieg im Aufwachraum (Verumgruppe 10 mg vs. Placebogruppe 8 mg), am OP-Tag (Verumgruppe 27 mg vs. Placebogruppe 23 mg) und am ersten postoperativen Tag (Verumgruppe 11 mg vs. Placebogruppe 7 mg) den der Placebogruppe. Der Bedarf von Piritramid am OP-Tag entspricht der Summe aus dem im Aufwachraum und im Verlauf über die PCA -Pumpe applizierte Menge des Medikamentes.

In den Folgetagen stimmten die Medianwerte in beiden Gruppen überein, die Maximalwerte der Placebogruppe überstiegen die der Verumgruppe am zweiten und dritten postoperativen Tag um 17 mg und 13 mg. In beiden Gruppen konnte die PCA-Therapie spätestens am vierten postoperativen Tag beendet werden. Der summierte Gesamtbedarf gemittelt am Median unterscheidet sich zu Gunsten der Placebogruppe. Der Bedarf der Verumgruppe war um 18 % höher (51 mg Verum vs. 43 mg Placebo). In beiden Gruppen benötigten 75 % der Patienten weniger als 75 mg Piritramid innerhalb der ersten vier Tage für die angestrebte Schmerzreduktion. Am fünften Tag bestand durchgängig kein weiterer Piritramidbedarf.

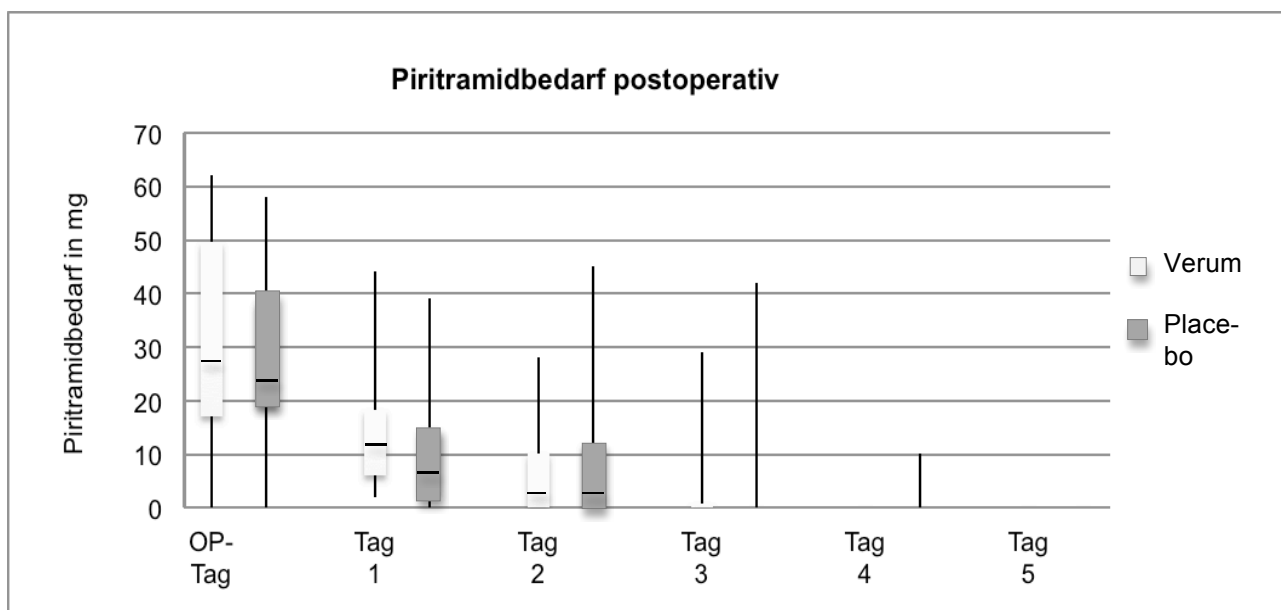


Abb. 6: Pir tramidbedarf im Beobachtungszeitraum postoperativ mit Darstellung von Median, Minima, Maxima sowie 25 und 75 %-Quantile

3.4. Die Ergebnisse der angeforderten Zusatzmedikationen

Während der Studie wurden die zusätzlich angeforderten Schmerzmedikationen für die Akutschmerzbehandlung erfasst und als absolute Summe ausgewertet. Überwiegend wurde Nichtsteroidale-Analgetika, wie Paracetamol und Novaminsulfon gegeben. Diese wurden entsprechend den Anordnungen des Stationsarztes verabreicht, wenn der Patient sich mit der im Rahmen der Studie applizierten Medikation nicht suffizient behandelt fühlte.

Mindestens 64 % der Patienten in beiden Gruppen bedurften keiner zusätzlichen Analgetika. Insgesamt wurden in der Placebogruppe häufiger additive Analgetika im Zeitraum der Beobachtung angefordert (35 x Verum vs. 42 x Placebo). Die Unterschiede waren zu keinem Zeitpunkt signifikant (siehe Tab. 6).

Zusatzmedikamente absolute Anzahl der Anforderungen	Verum (Anzahl=n)	Placebo (Anzahl=n)	p-Wert
1. postoperativer Tag	6	10	0,479
2. postoperativer Tag	13	7	0,291
3. postoperativer Tag	7	8	0,296
4. postoperativer Tag	8	9	0,319
5. postoperativer Tag	1	8	0,180

Tabelle 6: Absolute Anzahl der Anforderung für Zusatzmedikationen

3.5. Die Ergebnisse des Alpha-1-saure-Glykoproteins und der Ropivacainserumspiegel

Als Sicherheitskonzeptes zur frühzeitigen Erkennung möglicher Intoxikationen mit Ropivacain wurden im Verlauf nach ca. 24, 48 und 72 Stunden nach Start der kontinuierlichen Infusion die Serumspiegel von Gesamtropivacain und des Alpha-1-saure-Glykoproteins bestimmt.

Anhand der statistischen Testung ist kein signifikanter Unterschied zwischen den Serumspiegelwerten des Alpha-1-saure-Glykoproteins festzustellen. In beiden Gruppen war ein Anstieg der Werte über den Verlauf der 3 Tage zu finden, welche den Referenzbereich von 1,2 g/l übersteigen.

Serumspiegel Alpha-1-saures Glykoprotein in (g/l)	Verumgruppe Median (Min/Max)	Placebogruppe Median (Min/Max)	p-Wert
nach 24 h	1,20 (0,97/1,27)	1,10 (1,00/1,30)	0,986
nach 48 h	1,50 (1,30/1,70)	1,45 (1,20/1,73)	0,815
nach 72 h	1,55 (1,30/1,90)	1,40 (1,30/1,90)	0,912

Tabelle 7: Serumspiegel des Alpha-1-saure-Glykoprotein im Intervall von 24-, 48-, 72-h nach Beginn der Applikation der Studienlösung

Die Serumspiegel des Ropivacain in der Verumgruppe stiegen über den Zeitverlauf der ersten 48 h an und sanken danach ab. Bei 2 Probanden wurde nach 48 h Applikationsdauer der lokalen Ropivacaininfusion jeweils ein Wert von 4,1 µg/ml gemessen, dies entspricht einer Überschreitung der toxischen Grenze um 0,1 µg/ml. Klinische Zeichen einer Ropivacainintoxikation wurden nicht beobachtet. Der definierte therapeutische Bereich von 1,0-2,0 µg/ml wurde an jedem Untersuchungstag von ca. 50 % der Probanden überschritten.

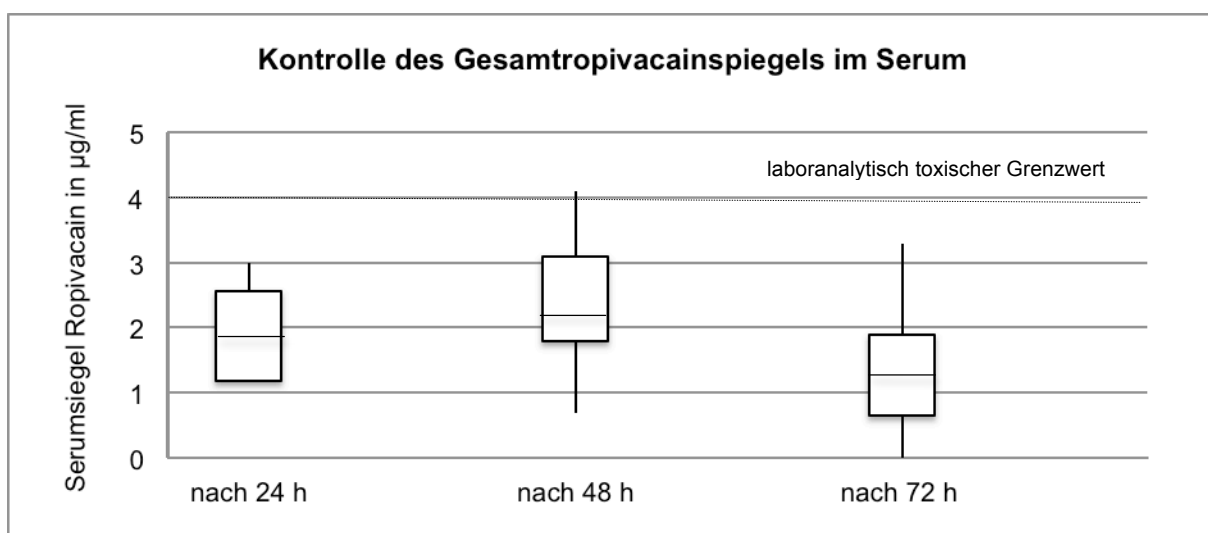


Abb. 7: Gesamtropivacainspiegel im Serum der Verumgruppe als Median mit Minimum, Maximum und 25% und 75% Quantil im Zeitverlauf postoperativ

4. Die Diskussion

Im Zeitalter moderner Medizin wird die Forderung nach einem multimodalen Ansatz mit funktionellem Analgesieregime in postoperativen aktiven Rehabilitationsprogrammen immer bedeutender (Kehlet 1996). Eine suffiziente Schmerztherapie ist grundlegend für die Genesung der Patienten (Milgrom et al. 2004). Dieser Forderung stellt sich der Ansatz der prospektiven Untersuchung einer multimodalen Schmerztherapie bei minimalinvasiver Mitralklappenchirurgie am Herzzentrum Leipzig. In der vorliegenden Studie konnte die Hypothese, dass der Einsatz des ON-Q® PainBuster® Schmerzkathetersystems mit Ropivacain 0,375 % postoperativ zu einer signifikanten Reduktion der Schmerzen bzw. zur signifikanten Ersparnis von intravenös verabreichtem Piritramid bei minimalinvasiver Mitralklappenchirurgie beiträgt, nicht bestätigt werden.

4.1. Die Methodenkritik

4.1.1 Das Studienkonzept

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine prospektive, randomisierte, kontrollierte, doppelt verblindete klinische Studie zur Verbesserung des postoperativen Schmerzmanagements im Rahmen der Fast-Track-Kardiochirurgie. Begründet im Studiendesign sind gute wissenschaftliche Aussagekraft und Vergleichbarkeit hinsichtlich der evidenzbasierenden Medizin zu erwarten.

Die Untersuchung stellt eine Erweiterung des etablierten Fast-Track-Protokolls des HZL inklusive eines multimodalen Analgesiekonzeptes, bestehend aus oraler NSAR-Gabe und intravenöser Opioid-PCA dar (Ender et al. 2008, Häntschel 2008). Begründet in der hohen Schmerzhaftigkeit des Eingriffes via der lateralen Thorakotomie und dem Ziel der bestmöglichen Reduktion der Schmerzen bzw. des intravenösen Opioidbedarfes wurde das ON-Q® PainBuster® Kathetersystem zur langstreckigen Applikation des Lokalanästhetikums Ropivacain 0,375 % getestet. Diese Erweiterung des multimodalen Analgesiekonzeptes kann die analgetische Wirkung verbessern und somit die zügige Mobilisation und Rehabilitation unterstützen. Mögliche unerwünschte Nebenwirkungen der anderen Medikamente, wie gastrointestinale Ulzera der NSAR oder Übelkeit und Erbrechen, Fatigue bzw. intestinale Stase der Opiode, können durch Einsparung dieser, reduziert werden (Kehlet und Dahl 1993 und 2003).

4.1.2 Die Stichprobenmenge und die Ausfallquoten

Die Stichprobenmenge ist in Zusammenarbeit mit dem Institut der medizinischen Informatik, Statistik und Epidemiologie der Universität Leipzig (IMISE) entsprechend der vorangegangenen Fallzahlplanung auf 50 Patienten mit jeweils 25 Probanden je Studienarm festgelegt worden. Ein Prob-

lem bezüglich der wissenschaftlichen Aussagekraft der vorliegenden Untersuchung stellt die Quote der nicht auszuwertenden Ergebnisse dar. Die Ergebnisse von fünf Patienten der Verumgruppe (entsprechend 20 %) und elf Patienten der Placebogruppe (entsprechend 44 %) konnten bei der Auswertung nicht berücksichtigt werden. Das Studiendesign mit Doppelverblindung erklärt die ungleiche Verteilung, da erst nach Abschluss der Untersuchung die Entblindung erfolgte.

Die Ursachen der hohen Ausfallquoten sind vielschichtig und sollten die Charakteristik des Patientenkollektives berücksichtigen. Schwerwiegende Grunderkrankungen des zentralen Kreislauforgans, das Nebenerkrankungsspektrum, die Invasivität des Eingriffs und das Alter der Patienten sind zu berücksichtigen. Entsprechend den Ausschlusskriterien der Studie wurde initial keine intensive Selektion vorgenommen, trotz alledem konnten Probanden ausgewertet werden, die den Kriterien des Fast-Track-Protokolls entsprachen. Die aufgetretenen Komplikationen mit respiratorischer Insuffizienz (3 Patienten), akutem Nierenversagen (1 Patient), Apoplex (1 Patient), Delir (1 Patient) und Blutung mit Indikation zur Re-Thorakotomie (3 Patienten) sind typische Komplikationen bei kardiochirurgischen Eingriffen. Aufgetretene Katheterdislokationen bei der Mobilisation (2 Patienten) könnten durch verbesserte Befestigungsmethoden reduziert werden. Patienten mit vorbestehendem Analgetikaabusus (1 Patient) sollten durch genaue Anamnese im Vorfeld ausgeschlossen werden.

Eine Limitation der vorliegenden Studie für fehlende statistische Signifikanz kann in der Fallzahl begründet sein, zu sehen an einer Ausfallquote von insgesamt 32 % der untersuchten Patienten oder die unterschiedliche Probandenanzahl in den Studienarmen. Eine intensivere präoperative Selektion der Patienten könnte die Ausfallquote reduzieren. Patienten mit einem niedrigen perioperativen Risiko weisen weniger häufig Komplikationen auf. Eine negative Folge wäre die Reduktion der Heterogenität der Patientengruppe. Eine Übertragbarkeit der Untersuchungsergebnisse auf die Gesamtbevölkerung wäre somit eingeschränkt.

4.1.3 Die statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte anhand der Mediane und deren Minima und Maxima. Dieses Verfahren wurde aufgrund der Probandenanzahl bevorzugt, um eventuelle Einflüsse durch Ausreißer zu verringern bzw. eine Verzerrung der Ergebnisse zu vermeiden. Die Signifikanzgrenze wurde mit $p=0,05$, entsprechend des wissenschaftlichen Standards, festgelegt. Größere Patientenkollektive und multizentrische Studien könnten signifikante Unterschiede aufzeigen und sind für die Validität repräsentativer. Eine Auswertung anhand von Mittelwert und Standardabweichung wäre möglich.

4.1.4 Die Katheterlage

Die Anlage des ON-Q® PainBuster® Kathetersystems erfolgte intraoperativ mit Hilfe eines Insertionsthorakares unter direkter Sicht des Operateurs zur genauen Platzierung. Somit wird der Anforderung hoher Sterilität zur Vermeidung iatrogenen Wundinfektionen Folge getragen. Während der Untersuchung traten keine Wund- oder Katheterinfektionen auf. Begründet in der Insertion durch den Kardiochirurgen unter direkter, visueller Kontrolle wurden mögliche Punktionsrisiken wie Gefäß-, Nervenverletzung, Hämato-, Pneumothorax oder Fehllage reduziert. Die Verwendung des Kathetersystems mit der Möglichkeit der langstreckigen Applikation benötigte keine mehrzeitigen bzw. mehrfachen Punktionen, wie die einer singulären Interkostalblockade. Zeitgleich wird die Verantwortlichkeit für eine suffiziente Schmerztherapie von Vertretern der Chirurgie und Anästhesiologie gemeinsam getragen, entsprechend der Anforderungen der Fast-Track-Konzepte (Kehlet 2009).

Die etablierten Fast-Track-Konzepte zielen auf eine zügige postoperative Rehabilitation ab. In diesem Zusammenhang wurde in der vorliegenden Untersuchung die Qualität der Analgesie bei Aktivitäten der Mobilisation, Aufsetzen im Bett und der Atemtherapie mit suffizientem Hustenstoß im postoperativen Verlauf von 5 Tagen in die Beurteilung eingeschlossen. Andere Untersuchungen bezüglich der postoperativen Schmerztherapie beschränken sich nur auf einen kurzen Beobachtungszeitraum oder die Beurteilung in Ruhe und erweisen sich somit als unvollständige Evaluation der Problematik (Kehlet 1993, Kehlet 1999, Milgrom et al. 2004).

Der erfolgreiche Einsatz des ON-Q® PainBuster® Kathetersystems oder ähnlicher Systeme ist von mehreren Autoren in den Gebieten der Visceral- und Adipositaschirurgie, Urologie und der Thoraxchirurgie beschrieben (Sherwinter et al. 2008, Forastiere et al. 2008, Baig et al. 2006, Wheatley et al. 2005, Chiu et al. 2008). Prinzipiell sollte die Qualität des postoperativen Schmerzes dieser Gebiete nicht als gleichartig angesehen werden. Die anatomische Grundlage der sensorischen Versorgung des Thorax nimmt eine Sonderstellung ein, dementsprechend sind postoperative Schmerzen nach Thorakotomie als schmerzintensivste Eingriffe klassifiziert (Conacher 1990). Die Anwendung des Kathetersystems erstreckt sich über das postoperative Intervall der ersten 72 Stunden. Untersuchungen zu Folge sind binnen der ersten drei postoperativen Tage die Schmerzen am intensivsten und nehmen dann im weiteren Verlauf ab. Eine Woche nach dem operativen Eingriff stehen vermehrt osteoartikuläre Schmerzen, vermutlich bedingt durch intraoperative Gewebstraktionen, und lagerungsbedingte Schmerzen im Vordergrund (Mueller et al. 2000).

Ein weiterer Vorteil die Applikation von Lokalanästhetika mittels Wundkatheter besteht in der Reduktion der Freisetzung proinflammatorischer Mediatoren aus Granulozyten und somit freier Radikale, welche die Ausprägung eines Gewebsödemes beeinflussen (Liu et al. 2006).

4.1.5 Das Lokalanästhetikum Ropivacain

Die Auswahl von Ropivacain als Vertreter der Lokalanästhetika vom Amidtyp begründet sich auf der guten Wirksamkeit und dem spezifischen Sicherheitsprofil des Medikamentes. Die Vorteile von Ropivacain bezüglich des unerwünschten Nebenwirkungsprofils gegenüber anderen Lokalanästhetika sind in letzter Zeit Gegenstand mehrerer Untersuchungen gewesen (Maurer et al. 2008). Knudsen et al. wiesen in ihrer Untersuchung 1997 das Sicherheitsprofil und die Vorteile des Nebenwirkungsspektrums von Ropivacain gegenüber Bupivacain nach. Ropivacain weist eine verminderte Kardiotoxizität auf. Die Reduktion des Schlagvolumens war unter diesem Lokalanästhetikum bei den untersuchten Probanden geringer. Das S-Enantiomer zeigt eine größere tolerierte Maximaldosis bis zum Auftritt neurologischer Symptome, ebenso eine höher Konzentration von ungebundenem Wirkstoff bis zum Auftreten neurologischer Symptome. Die Erholungszeit bis zum Abklingen von Intoxikationszeichen des zentralen Nervensystems war ebenfalls unter Ropivacain kürzer (Knudsen et al. 1997).

Die Verwendung von Ropivacain als Medikament mit erhöhtem Sicherheitsspektrum, die tägliche mehrmalige klinische Beurteilung des Patienten und die Kontrolle der Serumkonzentrationen von Ropivacain und des Alpha-1-saure-Glykoproteins sorgten für die Patientensicherheit in der vorliegenden Studie, um Intoxikationen zu vermeiden. Als nachteilig zu bewerten sind die zeitverzögerten Analyseverfahren des Ropivacainserumspiegels und des Puffersystems des Alpha-1-saure-Glykoproteins. Da diese Analysen im ansässigen Laborinstitut nicht möglich waren, erfolgte der Transport in ein entsprechend qualifiziertes Labor und die Übermittlung der Ergebnisse mit Zeitverzögerung von ca. 24 Stunden. Die klinische Beurteilung des Patienten war somit vordergründig, typische klinische Zeichen der Intoxikation traten im Verlauf der Studie nicht auf.

4.1.6 Die Zusatzanalgetika

Der Einsatz von unterschiedlichen additiver Analgetika ohne vorherige Festlegung des Präparates und der Dosierung im Studienprotokoll stellt einen Schwachpunkt der Untersuchung dar. Die Anordnung erfolgte im Ermessen des verantwortlichen Stationsarztes abhängig von patientenspezifischen und präparatspezifischen Faktoren lediglich bei Bedarf. Indikation waren akute Schmerzzustände, welche mit den vorgeschriebenen Medikamenten des Studienprotokolls unzureichend the-

rapiert waren. Aufgrund des Einsatzes unterschiedlicher Medikamente, hauptsächlich Vertreter der Gruppe der NSAR, ist eine gute statistische Vergleichbarkeit schwierig. Dieser Aspekt sollte in zukünftigen Untersuchungen Berücksichtigung finden. Für eine gute Vergleichbarkeit wäre die Festlegung auf ein Medikament mit entsprechender Dosierung zu bevorzugen.

Verständlicherweise war es den Teilnehmern der Studie wichtig, die Option der Akutmedikation zugesichert zu wissen. Besonders im Rahmen von Placebo-kontrollierten Studien scheint die Angst der unzureichenden Analgesie seitens der Patienten von großer Bedeutung zu sein. Dies wurde in den Aufklärungsgesprächen zur Studieneinwilligung beobachtet.

4.2. Die Ergebniskritik

4.2.1 Die potentiellen Ursachen fehlender Wirksamkeit

Bezüglich der vorangestellten Hypothese konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede bei den primären Endpunkten der Studie hinsichtlich der Reduktion der Schmerzäußerung anhand der VAS bzw. des intravenösen Piritramidbedarfes nachgewiesen werden.

Das Gesamtkonzept der Untersuchung erscheint logisch schlüssig. Dies begründet sich darin, dass eine bestehende Therapieform um eine neue, additive Therapiemöglichkeit placebokontrolliert ergänzt wurde.

Trotz fehlender, nachgewiesener Wirksamkeit des neu eingesetzten Katheterversfahrens entsprechen die Ergebnisse der Schmerzeinschätzung anhand der VAS denen ähnlicher Untersuchungen. Die Analgesie des multimodalen Therapiekonzeptes ist bei ruhenden Patienten mit einer VAS von überwiegend unter 4 Punkten zufriedenstellend. Verbesserungsbedarf besteht in der Schmerzreduktion bei der postoperativen Mobilisation und Atemtherapie inklusive Hustenstoß. Diese Aktivitäten stellen einen zentralen Aspekt im Rahmen der Fast-Track-Regime für eine schnelle Rehabilitation dar. Entsprechend der Angaben der Untersuchungskollektive ist der Hustenstoß mit starken Schmerzen verbunden, vereinzelt im Zeitraum bis zum fünften postoperativen Tag. In einem in unzureichender Analgesie begründeten Vermeidungsverhalten bestehen Gefahren postoperativer pulmonaler Komplikationen, wie Sekretverhalt, Atelektasenbildung bis zur Pneumonie. Thoraxdrainagen sind aufgrund von Größe und Lokalisation als Störfaktor und Schmerzursache häufig beschrieben (Milgrom et al. 2004). Der Einfluss der Thoraxdrainage bezüglich der Schmerzäußerung wurde in der vorliegenden Untersuchung nicht explizit untersucht, da deren Indikation zur Entfernung der Verantwortung des Chirurgen unterlag. Anzunehmen ist, dass mit Hilfe des ON-Q® PainBuster® Kathetersystems im vorliegenden Studiendesign keine

suffiziente Analgesie im Gebiet der Thoraxdrainage erreicht werden konnte. Eine direkte Lokalanästhesie der Insertionsstelle solcher Drainagen scheinen Einfluss auf die Qualität der Analgesie zu haben und birgt somit Verbesserungspotential. Eine Schmerzpersistenz kann ebenfalls in der Lage der Drainage begründet sein, da entsprechend der sensorischen Versorgung der diaphragmalen und mediastinalen Anteile der Pleura, die sensorische Afferenz über den Nervus vagus bzw. den Nervus phrenicus erfolgt. Eine sensorische Blockade dieser Nerven sind im vorgestellten Studiendesign nicht enthalten. Die Schwierigkeit der Technik und die klinischen Folgen einer Blockade dieser beiden Nerven sind kritisch zu bedenken (Conacher 1990).

Ein Nachteil von standardisiert eingesetzten Katheterv Verfahren liegt in der Reduktion der individuellen Schmerztherapie. Unter solchen Gegebenheiten findet die psychosoziale Komponente des Schmerzes, insbesondere die Interaktion zwischen Patient und medizinischen Personal, wenig Bedeutung.

Ursachen für fehlende Wirksamkeit des ON-Q® PainBuster® Kathetersystems im vorliegenden Studiendesign können vielfältig sein. Entsprechend der statistischen Auswertung des Patientenkollektives anhand der demographischen Daten und Operationsdaten waren keine signifikanten Unterschiede nachweisbar. Der Euroscore war in der Placebogruppe höher, ebenso wie die OP-Dauer, inklusive Ischämie- und HLM-dauer und Beatmungszeit.

Längere Beatmungszeiten der Placebogruppe nach Beendigung der Operation können unterschiedlich beurteilt werden. Einerseits kann ein Grund darin bestehen, dass diese Patienten höhere Euroscorewerte aufwiesen, andererseits kann eine verbesserte Analgesie in der Verumgruppe eine Reduktion der Beatmungszeit mit begründen. Für die Extubation sind verschiedene Kriterien zu erfüllen. Die suffiziente Analgesie ($VAS < 4$) ist ein Bestandteil dieser Voraussetzungen. Stabile Kreislaufverhältnisse, keine relevanten Nachblutungen, eine ausreichende Oxygenierung und Ventilation, Normothermie, suffiziente Spontanatmung und die Rückkehr der Schutzreflexe und neurologische Wachheit müssen gewährleistet sein. Einige dieser Kriterien stehen mit der Qualität der Analgesie im Zusammenhang. Eine insuffiziente Schmerztherapie führt im Sinne der Aktivierung des Sympathikotonus zur Steigerung der Herz- und Atemfrequenz mit hypertensiven Kreislaufverhältnissen. Somit können hämodynamisch stabile Bedingungen indirekt als Zeichen einer ausreichenden Analgesie gewertet werden. Große Mengen von Opioiden sind für eine suffiziente Atmung und die erforderliche Wachheit zur Extubation unvorteilhaft. Die am Ende der Operation applizierte Bolusmenge von 10 ml der Studienlösung könnte in der Verumgruppe diese Analgesiequalität begründen.

Eine weitere Ursache für die fehlende Wirksamkeit des Kathetersystems im postoperativen Verlauf kann im Applikationsort begründet sein. Eine suffiziente Diffusion direkt an den Interkostalnerven ist für die Wirksamkeit der Lokalanästhetika notwendig, da systemische Effekte unzureichend sind. Der Katheter wurde in der hiesigen Untersuchung nach Verschluss der Rippen im Verlauf des Interkostalniveaus der Schnittführung inseriert. Von einer weitstreckigen Diffusion bis zu kranial und kaudal gelegenen Interkostalnerven ist bei einer Förderrate von 5 ml/h nicht auszugehen, da zeitgleich Resorptionsprozesse stattfinden. Mögliche Schmerzen verursacht durch eine Traumatisierung kranial und kaudal gelegener Interkostalgelenke aufgrund der intraoperativen Rippenspreizung sind mit der gewählten Methode nicht ausreichend therapiert. Höhere Konzentrationen des Medikamentes Ropivacain könnten die Blockadequalität erhöhen. Zu bedenken ist die Gefahr der systemischen unerwünschten Nebenwirkungen, da die Wirkstoffresorption zu einem Plasmaspiegelanstieg bzw. einem erhöhten Anteil des freien Wirkstoffes führen kann. Mit der gewählten Konzentration von Ropivacain 0,375 % wurden in der Untersuchung bei 2 Probanden grenzwertige toxische Spiegel gemessen, jedoch ohne klinische Symptome einer Intoxikation. Eine gewichtsadaptierte Dosierung wäre eine weitere Möglichkeit der Verbesserung, da die Verteilungsvolumina sich bei einem heterogenen Patientenkollektiv sehr unterscheiden.

Unter diesen angeführten Aspekten scheint eine paravertebrale Applikation von Vorteil zu sein. Mehrere Autoren konnten die suffiziente Analgesie nachweisen (Dhole et al. 2001, Marret et al. 2005, Myles 2006). Neuere Untersuchungen zeigen die gleichwertige analgetische Qualität zur TEA, jedoch mit verbessertem Nebenwirkungsspektrum z.B. Verringerung von Harnretention, Hypotension, Übelkeit und Erbrechen, sowie pulmonaler Komplikationen (Powell 2011, Esme et al. 2012). Bei einer Paravertebralblockade kommt es parallel zur Analgesie der Interkostalnerven zur Blockade der Rami dorsalis, der Rami communicantes und des paravertebralen Sympathikusstranges. Dies scheint eine Stabilisierung des Herzkreislaufsystems und die Verminderung des Sympathikotonus mit konsekutiver Reduktion des kardialen Sauerstoffbedarfes bewirken zu können. Esme et al. zeigten in einer verblindeten, randomisierten Studie bei Lungenresektionen via Thorakotomie die bessere analgetische Wirkung mittels intermittierender, paravertebraler Opioidapplikationen im Vergleich zur intermittierenden, paravertebralen subpleuralen Bupivacainapplikation bzw. intravenösen Tramadol und Metamizolgabe (Esme et al. 2012).

In einer retrospektiven Untersuchung wiesen Elsayed et al. die Überlegenheit der Paravertebralblockade mit Morphin-PCA im Vergleich zur TEA bis hin zur schnelleren Mobilisation und kürzerer Klinikverweildauer nach (Elsayed et al. 2012). Zu bemerken sind der retrospektive Studiencharakter und der lange Untersuchungszeitraum von 8 Jahren der Studie. Verkürzte Krankenhausverweildauern könnten mit der Etablierung von Fast-Track-Regimen in Zusammenhang stehen.

Nichtsdestotrotz kann die Paravertebralblockade in einem multimodalen Therapiekonzept der Fast-Track-Regime vorteilig sein. Abhängig vom Insertionsverfahren entweder präoperativ durch die Fachrichtung der Anästhesie oder intraoperativ durch den Operateur, variieren die Risiken und Wirkmechanismen. Eine Platzierung intraoperativ unter Sicht scheint von Seitens des Sicherheitsaspektes von Vorteil. Eine präoperative Anlage und Bestückung kann im Sinne der präemptiven Analgesie günstig sein, um neuroplastische Veränderungen und Wind-up-Phänomene mit sekundären Folgen zu vermindern. Ebenso durch eine Neuronalblockade der afferenten Fasern sollen die endokrine, katabole Stressantwort und der Proteinverlust reduziert werden (Kehlet 2008).

Eine weitere Möglichkeit der verbesserten Wirksamkeit der peripheren Nervenblockade besteht in der Verwendung eines zweiten Applikationskatheters in tiefer gelegenen Gewebsschichten. Eine retrospektive Studie von G. H. Wheatley offenbart die Effektivität des Einsatzes eines multimodalen Schmerzmanagements mit Hilfe des ON-Q® PainBuster® Kathetersystem bei Thoraxeingriffen. Die Patienten mit kontinuierlicher Bupivacaininfusion 0,25 % (4 ml/h) über das Kathetersystem benötigten signifikant weniger Morphin intravenös via PCA-Pumpe. Sie äußerten signifikant weniger Schmerzen auf der VAS im Vergleich zu Patienten, welche mit einer TEA versorgt wurden. Allerdings verwendeten Wheatley et al. zwei Applikationskatheter in ihrer Untersuchung. Einer war direkt im Interkostalraum dem Gefäß- Nervenbündel anliegend und ein zweiter Katheter wurde auf dem subkutanen Niveau platziert. Leider erfolgte die Schmerzevaluation retrospektiv aus den Krankenunterlagen heraus und keine Evaluation der Schmerzintensivität bei aktiver Bewegung. Das Setting einer verblindeten, kontrollierten Studie war nicht gegeben, welches das Vergleichspotential mit der vorliegenden Untersuchung limitiert (Wheatley et al. 2005).

4.2.2 Die Ropivacainplasmakonzentrationen

Die Kontrolle der Ropivacainplasmaspiegel wurde für die entsprechende Patientensicherheit durchgeführt. Die Serumspiegel von Ropivacain und deren Dynamik im Zeitverlauf postoperativ ähneln den Untersuchungsergebnissen anderer Autoren. Initial wird ein Anstieg im Intervall von 24 bis 48 h verzeichnet, während anschließend die Werte absinken (Marret et al. 2005, Meyer et al. 2005). Ein untersuchtes Patientenkollektiv mit einer kontinuierlichen 48-stündigen paravertebralen Applikation von Ropivacain 0,5 % (0,1 ml/kg/h, mittleres Körpergewicht 72 ± 12 kg)) brachte den Nachweis diskret höherer Plasmaspiegel. Die 24-h-Dosis war fast doppelt so hoch, wie in der hiesigen Untersuchung. Gründe für niedrigere Serumspiegel im Vergleich zu anderen Lokalanästhetika werden dem vasokonstriktiven Effekt des Ropivacains zugeschrieben (Marret et al. 2005). Entsprechend der Aussagen von Maurer et al. existieren keine verlässlichen Prädiktoren bezüglich der Plasmakonzentration beim kardiochirurgischen Patientenkollektiv (Maurer et al. 2008). Somit

wird ein vorsorgliches Applikationsregime gefordert. Dem wurde in der vorliegenden Untersuchung entsprechend der Tageskummulativdosis des Ropivacains Folge geleistet. Die überwiegenden Kontrollwerte, ausgenommen von 2 Werten, lagen im nicht toxischen Bereich. Klinisch wurden zu keinem Zeitpunkt Intoxikationszeichen beobachtet.

4.3. Vergleich der Ergebnisse mit der Literatur

4.3.1 Die Fast-Track-Kardioanästhesie

Im Zeitalter der ökonomischen Effizienz im Gesundheitssektor haben Fast-Track-Anästhesieregime an Popularität gewonnen. Die Ganzheitlichkeit eines solchen Konzeptes umgreift alle perioperativen Phasen und erfordert eine interdisziplinäre Zusammenarbeit. Präoperativ erfolgen Evaluation und Aufklärung des Patienten. Intraoperativ kommen minimalinvasive chirurgische Verfahrensweisen in Kombination mit kurzwirksamen Anästhetika zur Reduktion der Aufwachzeit zur Anwendung. Eine Kombination der Allgemeinanästhesie mit Verfahren der Regionalanästhesie kann zum Einsatz kommen (Kehlet et al. 1993, 1996 und 2008). Postoperativ ist die schnelle Reetablierung der normalen Körperfunktionen mit früher Mobilisation und zügigem enteralem Kostaufbau zielführend (Kehlet 1997). Diesen Therapieanforderungen wird im Fast-Track-Regime des Herzzentrum Leipzig bei der vorliegenden Studie entsprochen. Für die Schmerzreduktion wird die Bedeutung der Inhibition afferenter Neurone zur Reduktion der endokrinen metabolischen Reaktion und Limitation der lokalen Stressantwort hervorgehoben. Diesen Forderungen wurde versucht durch die lokale Blockade der Interkostalnerven mit Hilfe einer kontinuierlichen Ropivacaininfiltration zu entsprechen. Das Ziel ist die Einsparung von intravenös applizierten Piritramid, um dessen unerwünschte Nebenwirkungen zu reduzieren, da diese die Rekonvaleszenzphase sensibel stören können (Kehlet 2003).

Zahlreiche wissenschaftliche Arbeiten belegen die Effizienz und die Sicherheit der etablierten Fast-Track-Kardioanästhesie. Im Rahmen dieser Therapiekonzepte wurden weder ein erhöhtes Mortalitätsrisiko noch eine erhöhte Inzidenz perioperativer Komplikationen, wie beispielsweise akuter Myokardinfarkt, Apoplex, akute renale Insuffizienz, Wundinfektionen bzw. Sepsis oder ausgeprägte Blutungen, bei Patienten mit niedrigem oder mittlerem Operationsrisiko nachgewiesen. Die Abgrenzung des Fast-Track-Regimes zu konventionellen Anästhesieverfahren erfolgt anhand niedrigdosierter Opioidgabe intraoperativ bzw. dem Einsatz kurzwirksamer Opiode und einer frühzeitigen Extubation postoperativ (Zhu et al. 2012).

Der Nutzen, die Sicherheit und eventuelle ökonomische Vorteile der frühzeitigen Extubation durch die Verkürzung der intensivmedizinischen Betreuung sind durch wissenschaftliche Arbeiten belegt worden (Gregor et al 2008, Myles et al. 2003, Silbert et al 1998). Einen entscheidenden wissenschaftlichen Beitrag lieferte Cheng 1996 in seiner Untersuchung, dass die frühzeitige Extubation nach Aorto-koronarer-Bypasschirurgie die perioperativen Kosten senkt, besonders hinsichtlich der intensivmedizinischen Betreuung, ohne Komplikationsraten zu erhöhen. Eine potentielle Ressourcensparnis wird in Aussicht gestellt (Cheng et al. 1996).

Für die Untersuchung perioperativer Morbidität und Mortalität fehlen entsprechend große Studien ausreichender Power. Svircevic et al. zeigten, dass bei der retrospektiven Untersuchung mit 7989 Patienten keine höhere Inzidenz von postoperativen Komplikationen im Rahmen des umgesetzten Fast-Track-Regimes auftraten. Es erfolgte der Nachweis einer signifikant verkürzten Beatmungszeit, während die Verweildauer auf der Intensivstation und im Krankenhaus sich nicht unterschieden. Kritisch zu bewerten bleibt der retrospektive Charakter der Untersuchung mit einer Untersuchungsdauer von insgesamt 6 Jahren und unterschiedlicher Risikoprofile der Studienarme, worin mögliche Störfaktoren für die direkte Vergleichbarkeit der Studiengruppen gesehen werden können (Svircevic et al. 2009).

Die Vorteile der Verwendung von Remifentanyl in der Fast-Track-Kardioanästhesie bestehen in einer signifikanten Verkürzung der Dauer der postoperativen mechanischen Ventilation und der Krankenhausverweildauer, mit potentielltem Kostenbenefit. Begründet in der besonderen Pharmakokinetik mit einer kurzen kontextsensitiven Halbwertszeit erlangen Patienten postoperativ schneller das Bewusstsein und erfüllen entsprechend zügiger Spontanisierungs- und Extubationskriterien. Des Weiteren begünstigt Remifentanyl die Reduktion der Freisetzung kardialer Marker und bietet eine bessere intraoperative Abschirmung aufgrund der starken Analgesie und Anästhesie. Ein passagerer Einsatz positiv inotroper Medikamente für die Therapie von Bradykardien und Hypotensionen, führen zu keiner höheren Inzidenz von Myokardinfarkt oder Mortalität. Somit wird Remifentanyl als sicheres Medikament in der Kardioanästhesie bewertet, dessen Verwendung stellt jedoch hohe Ansprüche an die postoperative Analgesie (Lison et al. 2007, Komatsu et al. 2007, Greco et al. 2012).

4.3.2 Das perioperative Schmerzmanagement

Um dem Anspruch einer integrierten, suffizienten Analgesiestrategie gerecht zu werden, folgten zahlreiche Untersuchungen. Die derzeitigen Möglichkeiten der akuten, postoperativen Analgesie sind:

- thorakale Epiduralanästhesie,
- intrathekale Opioidapplikation,
- Paravertebralblockade,
- lokale Analgesie mittels Kathetersystem oder Singleshot,
- intravenöse Opioidapplikation,
- orale NSAR-Therapie.

Bevorzugt werden Kombinationen mehrerer Verfahren im Rahmen eines multimodalen Ansatzes.

4.3.2.1 Die rückenmarksnahen Verfahren

Die Nutzen-Risiko-Relation bezüglich rückenmarksnaher Analgesieverfahren in der Kardiochirurgie mit Etablierung eines kardio-pulmonalen Bypasses ist ein viel diskutiertes Thema. Der theoretische Ansatz dieser Verfahren basiert auf der zu erwartenden Reduktion der Stressantwort, einer thorakalen, kardialen Sympathikusblockade, sowie der hochwertigen suffizienten Analgesie (Loick et al. 1999). Besonders der Einsatz von Lokalanästhetika bei der TEA sollen den Durchmesser stenosierender Koronararterien erweitern, die endokardialen-epikardialen Perfusionsverhältnisse begünstigen und eine Verbesserung der linksventrikulären Funktion bewirken (Nygard et al 2005). Der perioperativen, kardialen Sympathikusblockade wird eine bessere hämodynamische Stabilität zugeschrieben, der Einfluss auf das Outcome ist jedoch umstritten (Chaney 2006). Die Studie von Scott et al., welche hinsichtlich der klinischen Ergebnisse signifikante Reduktionen von supraventrikulären Arrhythmien, respiratorischen Infektionen, Delir und Nierenversagen im Rahmen der Epiduralanästhesie bei ACVB-Operationen nachwies, blieb bezüglich eventueller methodischer Limitationen nicht unkommentiert (Scott et al. 2001, Amar 2002, Riedel und Shaw 2002, Alston 2002). Der Nachweis eines positiven Benefits bezüglich einer signifikanten Reduktion kardialer Marker nach ACVB-Operationen unter Verwendung einer hohen thorakalen Epiduralanästhesie blieb aus (Barrington et al. 2005). Den erfolgreichen Einsatz von TEA und PCA-Therapie zeigten Hemmerling et al. im Ultra-Fast-Track-Konzept bei OPCAB-Operationen. Den Vorrang gestehen die Autoren aufgrund des niedrigeren Schmerzscores der TEA zu. Ultra-Fast-Track-Konzepte ermöglichen eine verbesserte postoperative Betreuung bezüglich möglicher Komplikationen durch den Verzicht der prolongierten Analgosedierung und Beatmungstherapie. Eine sofortige Extubation nach Beendigung der Operation wird angestrebt (Dayan et al. 2001, Hemmerling et al. 2004).

Eine umstrittene Untersuchung der thorakalen Epiduralanästhesie, im Vergleich zur intravenösen PCA hinsichtlich der Effektivität des postoperativen Outcomes gemessen am primären Endpunkt der verkürzten Klinikverweildauer, konnte keinen Vorteil zeigen. Entsprechend den Untersuchern

wurden bei den sekundärer Endpunkte, wie Qualität der Genesung, Zeitpunkt der Entlassungseignung, Schmerzerleichterung und Mobilisationsfähigkeiten, sowie möglicher Komplikationen kein Unterschied bezüglich der Therapieformen festgestellt (Hansdottir et al.). Kritikpunkte wurden bezüglich der Power der Endpunkte, der ausgewerteten Patientenzahlen und der Wirksamkeit der TEA geäußert (Scott et al. 2006, Pivalizza und Warters 2006). Hingegen wurde bei großen thorako-abdominalen Eingriffen der Vorteil der Analgesie und der perioperativen Lebensqualität mittels TEA bei einem kleinen Patientenkollektiv nachgewiesen. Allerdings bedürfen die Ergebnisse dieser blockrandomisierten, nicht verblindeten Studie mit einem sehr weiten Eingriffsspektrum einer Reproduktion im Rahmen von großen, randomisierten, kontrollierten Untersuchungen (Ali et al. 2010).

Die aktuelle Metaanalyse von Svircevic bezüglich des Nutzens der thorakalen Epiduralanästhesie in der Kardiochirurgie unterstreicht die vorangestellten Ergebnisse (Liu et al. 2004). Hinsichtlich respiratorischer Komplikationen und supraventrikulärer Arrhythmien kann eine Epiduralanästhesie und -analgesie mögliche Vorteile nachweisen. Abschließende Schlussfolgerungen bezüglich Mortalität, cerebrovaskulärem Insult und Myokardinfarkt können aufgrund deren Seltenheit nicht gezogen werden. Dennoch bleibt der Aspekt der hochwertigen Analgesie und der verbesserten Lebensqualität bestehen. Die Bedeutung erhöhter Konzentrationen von inflammatorischen Parameter (Interleukin 6) bei der TEA verbleibt derzeit ungeklärt (Heijmans et al. 2007, Svircevic et al. 2011, Royse 2011).

Einen signifikanten Nutzen der Epiduralanalgesie bezogen auf die 30-Tage-Morbidität, 1-Jahres-Morbidität und Mortalität im Fast-Track-Therapiekonzept konnte in einer klinischen Untersuchung von über 600 Patienten durch Svircevic et al. nicht nachgewiesen werden. Zusammenfassend wird dargestellt, dass die TEA eine signifikante Schmerzreduktion innerhalb des ersten 48-h-Intervalls sichere. Anzumerken bleibt, dass die Schmerzangaben in beiden Untersuchungsarmen generell niedrig waren. Bei bekanntem Risikoprofil der TEA, sowie alternativer Therapiemöglichkeiten von pulmonalen und kardialen Komplikationen und fehlendem Einfluss der TEA auf die Morbidität, bleibt die Empfehlung zum Einsatz im Fast-Track-Regime seitens der Autoren aus (Svircevic et al. 2011).

Das Verfahren der intrathekalen Opioidapplikation wird seit circa zwei Jahrzehnten vermehrt untersucht. Zielpunkte waren die optimale Dosierung und mögliche Kombinationen mit unterschiedlichen Opioidvertreter für die Anwendung im Fast-Track-Therapieregimen (Latham et al. 2000, Lena et al. 2008, Parlow et al. 2005, Zarate et al. 2000). Gute Ergebnisse der Analgesie anhand der

VAS und der Reduktion des postoperativen intravenösen Opioidbedarfes in der frühen Phase bis zum 2. postoperativen Tag konnten gezeigt werden (Bowler et al. 2002), ebenso wie die Verbesserung der Genesungsqualität (Lena et al. 2008). Die Verwendung von niedrig dosiertem intrathekalen Morphin präoperativ (1,5 µg/kg Körpergewicht), ohne standardisierte additiver Opiode postoperativ, zeigte keinerlei negative Auswirkungen bezüglich der Beatmungszeit, und unterstützt somit der Praktikabilität im Fast-Track-Konzept (Mukherjee et al. 2012).

Dennoch fehlt es an wissenschaftlichen Nachweisen der Verbesserung des Outcomes und der Mortalität und Morbidität. Hochqualitative Studien benötigen für eine entsprechende Power große Patientenkollektive, um Effekte bezüglich der kardialen und pulmonalen Morbidität nachzuweisen (Chaney 2006). Somit bleibt die Kontroverse des Nutzen-Risikos für die rückenmarksnahen Verfahren bestehen. Traumatische rückenmarksnahen Punktionen bedürfen einer Verschiebung der Operation und verlängern den Klinikaufenthalt (Cheng 2005). Das niedrige, jedoch schwerwiegende Risiko eines epiduralen Hämatomes oder Abszesses mit neurologischen Langzeitschäden wird nach mathematischer Einschätzung für die Epiduralverfahren zwischen 1:1000 bis 1:150 000, und für die intrathekalen Verfahren zwischen 1:2400 bis 1: 220 000 angegeben (Ho et al. 2000). Aufgrund der iatrogenen, intraoperativen Gerinnungsalteration für die Etablierung eines Kardio-Pulmonalen-Bypass und der eventuell notwendigen postoperativen Antikoagulation bei Klappenersatz wird das Risiko für Komplikationen der zerebro-spinalen Achse in der Kardiochirurgie bestehen bleiben.

4.3.2.2 Die peripheren Katheterverfahren

Die Alternative der Applikation von Lokalanästhetika im Wundgebiet des chirurgischen Traumas, ohne Intervention im bzw. in der Nähe des Spinalkanals, wie im vorliegenden Studiendesign erscheinen somit praktikabel. Die Gefahr der hämodynamischen Depressionen wie unter TEA beschrieben, besteht nicht, ebenso wie das Risiko der frühen oder späten respiratorischen Depression.

Zahlreiche randomisierte kontrollierte Studien konnten die Vorzüge der Analgesie und der verbesserten Patientenzufriedenheit mit Reduktion der Opioiddosis und deren Nebenwirkungsprofil verdeutlichen (Liu et al. 2006). Mehrere Autoren konnten den Nutzen der kontinuierlichen Infusion eines Lokalanästhetikums mit Hilfe des ON-Q® PainBuster® Kathetersystem hinsichtlich der Reduktion der VAS oder des Opioidbedarfes vorwiegend bei Laparotomien nachweisen (Baig et al. 2006, Forestiere et al. 2008, Sherwinter et al. 2008).

Bei thoraktomischen Eingriffen divergiert die Datenlage der Analgesieeffizienz der Katheterverfahren. Dies begründet sich in unterschiedlicher Platzierung, sowie der Verwendung unterschiedlicher Lokalanästhetika in unterschiedlichen Wirkstärken. Die extrapleurale Applikation konnte als wirksam eingestuft werden. Mögliche Gründe werden in der Diffusion bis in den paravertebralen Raum gesehen. Der Verlust des Medikamentes über einliegende Thoraxdrainagen ist weitgehend ausgeschlossen (Carabine et al. 1995, Meyer et al. 2005).

Eine intra- bzw. interpleurale Katheterlage wird kontrovers diskutiert und ihr wird überwiegend kein Benefit in der Analgesiequalität zugesprochen (Tetik et al. 2004, Detterbeck 2005).

Ein Vergleich der Effektivität der Analgesie mit Hilfe eines Interkostalkatheters versus jener der TEA wies die Überlegenheit der thorakalen Epiduralanalgesie im frühzeitigen postoperativen 24-h-Intervall nach (Debrececi et al. 2003). Wheatley et al. hingegen zeigten retrospektiv die Überlegenheit der Wundinfusion mittels zweier Kathetersysteme gegenüber der TEA. Vorteilhaft wird die Unabhängigkeit der Analgesie vom Pflegepersonal und deren notwendige Präsenz sowie die Einsparung von parenteraler Opioiden gesehen (Wheatley et al. 2005).

Die Anzahl der Untersuchungen von Wundkathetersystemen bei kardiochirurgischen Eingriffen in der Fast-Track-Anästhesie ist gering. Bei Eingriffen über den Zugangsweg der medianen Sternotomie führte die lokale Wundinfusion mittels zweier Kathetersysteme neben einer verbesserten Schmerztherapie ebenfalls zur Einsparung intravenöser Opioiden. Dowlings Untersuchung nutzte zusätzlich Interkostalblockaden. Die Zielpunkte des Fast-Track-Regimes, wie beispielsweise Mobilisation und Verzichtbarkeit von Harnblasenkatheter, konnten frühzeitig erreicht werden. Eine Reduktion der Krankenhausverweildauer wies die Arbeitsgruppe von Dowling nach (White et al. 2003, Dowling et al. 2003). Widersprüchliche Ergebnisse zeigte eine Untersuchung mit der Alternativemethode der Applikation von Bupivacain 0,5 % (5 ml/h über 36h postoperativ) via eines lokal inserierten Epiduralkatheters in der Verwendung eines Wundkatheters. Dies scheint Mangel der langstreckigen Applikation ineffektiv (Magnano et al. 2005).

Der offenen Forderung nach Untersuchungen mit Vertretern der Lokalanästhetika der neueren Generation, wie Ropivacain und Levobupivacain, wurde mit der vorliegenden Studie im Bereich der lateralen Thorakotomie entsprochen. Im Gegensatz zu den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung wurde die Wundinfiltration mittels Bupivacain 0,15 % (2ml/h) über einen Katheter im subkutanen Niveau nach minimalinvasiver Kardiochirurgie als erfolgreich beschrieben (Chiu et al. 2008). Anzumerken ist, dass dies nicht bei Fast-Track-Konzepten untersucht wurde und die Beat-

mungstherapie der Patienten im Zeitintervall zwischen 11 und 14 Stunden postoperativ beendet wurde.

Eine weitere Möglichkeit der effektiven Schmerztherapie verglichen zur TEA scheint entsprechend des wissenschaftlichen Kenntnisstandes die hemithorakale Paravertebralblockade zu sein. Seit mehr als 20 Jahren wurden entsprechende Untersuchungen von Thorakotomieeingriffen durchgeführt. Die Mehrheit der Studienergebnisse favorisiert dieses Verfahren. Positive Aspekte werden hinsichtlich der verbesserten Analgesie, der pulmonalen Funktion und der hämodynamischen Stabilität gesehen. Das Nebenwirkungsspektrum verringert sich um hämodynamische Instabilität, Harnretention sowie postoperative Übelkeit und Erbrechen, welche der Therapie mittels TEA den Genesungsprozess prolongieren können. Die Insertion verschiedener Kathetermodelle in den paravertebralen, extrapleuralen Raum erfolgte intraoperativ unter chirurgischer Sicht und Lagekorrektur perkutan. Als wesentlich für die Wirksamkeit wird eine intakte Pleura parietalis beschrieben, um einen Verlust großer Mengen des Lokalanästhetikums zu vermeiden und die entsprechende Wirkentfaltung am Nerv zu gewährleisten (Sabanathan et al. 1990, Barron et al. 1999).

Die Paravertebralblockade wird heute als gleichwertige Alternative zur TEA bei bestehenden Kontraindikationen angesehen (Kaiser et al. 1998, Joshi et al. 2008). Beim Vergleich bleibt zu beachten, dass bei der Verwendung der TEA die Vorzüge mit konsekutiver Reduktion des Narkosemittelbedarfs schon meist intraoperativ genutzt werden. Ein potentieller präemptiver Effekt der Analgesie bei der Schmerzentstehung wird häufig thematisiert. Um dieses Kriterium zu erfüllen, wäre eine präoperative Anlage eines Paravertebralkatheters mittels der Widerstandsverlustmethode möglich. Häufig werden intraoperative Insertionen unter direkter Sicht favorisiert. Demgegenüber ist die Laufdauer einer TEA an ein entsprechendes Monitoring von Hämodynamik und Neurologie zumeist im intensivmedizinischen bzw. im IMC-Bereich gebunden. Paravertebrale Verfahren stellen somit eine gute Alternative mit ökonomischen Benefit dar (Kaiser et al. 1998, Davies et al. 2006). Eine erhöhte Inzidenz von schwerwiegenden Komplikationen wurde 2011 in einer multizentrischen Kohortenstudie in Großbritannien bei Verwendung der TEA im Vergleich zur Paravertebralblockade bei Pneumektomien aufgezeigt. Die wesentlichen Komplikationen waren als potentiell lebensbedrohlich definiert und beinhalteten signifikante Arrhythmien, hämodynamische Instabilitäten mit Notwendigkeit der Therapie mittels Inotropika, respiratorische Komplikationen mit Beatmungsindikation, ungeplante Aufnahme auf die Intensivstation sowie Folgeoperation und Tod innerhalb des postoperativen 30-Tage-Intervalls (Powell et al. 2011).

Die Mehrzahl der Studien bezüglich der Paravertebralblockade beschränkt sich auf thorakotomische Eingriffe außerhalb der Kardiochirurgie. Die Evaluierung im Rahmen der Herzchirurgie ist noch ausstehend, nichtsdestotrotz erscheinen vereinzelte Fallberichte im Konzept der Fast-Track-Regime erfolgsversprechend (Carmona et al. 2009). Vergleichbaren Nutzen mit reduziertem Nebenwirkungsprofil bei MIDCAB-Eingriffen zugunsten der Paravertebralblockade wiesen Dhole et al. nach. Allerdings erstreckten sich die Katheterapplikationsdauer und der Beobachtungszeitraum auf lediglich 12 h postoperativ bis zum Verlassen des Aufwachraumes. Für den Nutzen im weiteren Verlauf der Genesung fehlt bedauerlicherweise der Nachweis. Zusammenfassend scheint der Vorteil der Paravertebralblockade mit verbessertem Nebenwirkungsprofil, einfacherer Anlagetechnik und geringerer Versagerquote dem der TEA überlegen (Dhole et al. 2001).

4.3.2.2 Die parenterale Opioidapplikation

Die Anwendung von intravenösen Opioiden zur postoperativen Analgesie ist in der Kardiochirurgie viel verbreitet. Der Patienten-kontrollierten Analgesie (PCA) wird der Vorteil der autonomen, sicheren Analgetikaapplikation und verbesserten Patientenzufriedenheit zugesprochen und ist somit empfehlenswert; entspricht laut der aktuellen AWMF-Leitlinien bei thorakotomischen Eingriffen allerdings nicht den Empfehlungen erster Wahl (Laubenthal 2007, Kehlet 1999). Einige Vertreter zeigen einen Vorteil von Pflegepersonal-kontrollierter Analgesie (NCA) anhand konkreter Protokollvorgaben zur Schmerztherapie ohne erneute Arztkonsultation, und betonen in diesem Zusammenhang das Sicherheitsprofil aufgrund der klinischen Beurteilung vor Medikamentengabe im Vergleich zur PCA (van Valen et al. 2011).

4.3.2.4 Die orale Nicht-Opioidgabe

Der Vorteil der Kombination von Opioidanalgetika mit Nicht-Opioidanalgetika, welche häufig als NSAR bzw. NSAID bezeichnet werden, wird in dem potentiellen opioideinsparenden Effekt gesehen (Kehlet 1999). Zuträglich ist ebenfalls der antiphlogistische Effekt der Vertreter der Aryl- und Propionsäurederivate, wie Diclofenac und Ibuprofen (Hynninen et al. 2000, Neugebauer et al. 2008, Lange et al. 2007). Eine dementsprechende Wirksamkeit von Propacetamol konnte hingegen nicht nachgewiesen werden (Lahtinen et al. 2002). Ein Vorteil der Aryl- und Propionsäurederivate scheint die Wirksamkeit bei osteo-skelettalen Schmerzen zu sein (Conacher 1990). Für eine Monotherapie sind die Präparate der Nicht-Opioidanalgetika in der Analgesiequalität zu niederpotent, der Vorteil besteht in der Kombination in einem multimodalen Konzept (Kehlet und Dahl 1993).

4.4. Die Falsifizierung der Arbeitshypothese

Zusammenfassend wird die vorangestellte Hypothese falsifiziert. Im vorgestellten Studiendesign konnte keine Reduktion der visuell analogen Schmerzskala in Ruhe und bei Aktivitäten, bzw. eine Reduktion des intravenös applizierten Piritramidbedarfes durch die Anwendung des ON-Q® Pain-Buster® Kathetersystems mit Ropivacain 0,375 % und einer 72-stündige Infusionsdauer (5 ml/h), im Rahmen von kardiochirurgischen minimalinvasiven lateralen Thorakotomien nachgewiesen werden.

4.5. Der Ausblick

Fortbestehend bleibt der Bedarf einer Verbesserung der postoperativen Analgesiequalität, besonders bei der Mobilisation und der Atemtherapie mit suffizientem Hustenstoß. Eine hochqualitative Analgesie ist grundlegend für eine zügige postoperative Rekonvaleszenz.

Somit sollte die Suche nach neuen Therapiekonzepten mit entsprechender Patientensicherheit fortgesetzt werden. Der Anspruch für eine Reduktion des Opioidbedarfes bleibt bestehen, um Nebenwirkungsspektrum und -ausmaß zu verringern und somit eine schnelle postoperative Rehabilitation zu gewährleisten. Das Ziel einer suffizienten Analgesie ist eine Reduktion der Mortalität, der Morbidität, sowie die Verbesserung der Patientenzufriedenheit.

Die Weiterentwicklung von multimodalen Analgesiekonzepten verbleibt im Focus. Entsprechend der Erkenntnis der vorangestellten Literatur sollte das Verbesserungspotential mit Hilfe von regionalanalgetischen Verfahren fortführend untersucht werden. Mögliche Ansatzpunkte wären eine Variation der Katheterlage näher am Gefäß-Nervenstrang bzw. eine extrapleurale, paravertebrale Platzierung oder eine hochdosierte Bolusgabe am Operationsende. Hinsichtlich einer weiteren Konzentrationssteigerung der Infusion des Ropivacains sollte Vorsicht geboten sein, um das Risiko toxische Serumspiegel zu verringern. Alternativ wäre eine gewichtsadaptierte Dosierung bzw. Infusionsrate zu erwägen. Die Auswirkungen der Insertion der Thoraxdrainage sind ebenfalls unzureichend evaluiert bzw. therapiert. Eine Anwendung mehrerer Applikationskatheter in unterschiedlichen Gewebsschichten könnte ebenfalls zur Verbesserung der Analgesiequalität beitragen.

Die Ausdehnung der Anästhesie bzw. Analgesie in das präoperative Zeitfenster entsprechend der Idee der präemptiven Schmerztherapie birgt möglicherweise weiteres Verbesserungspotential um schmerzmodulatorische Prozesse zu beeinflussen. Der Einsatz von Koanalgetika wie Clonidin und Gabapentin oder alternativer Analgetika wie Ketamin ist ebenfalls weitgehend ohne wissenschaftlichen Beleg. Entsprechende Kontraindikationen bei dem Patientenkollektiv der Kardiochirurgie müssen beachtet werden.

Eine endgültige Empfehlung der rückenmarksnahen Verfahren ist zum derzeitigen Zeitpunkt ausstehend und sollte im Risiko-Nutzen-Verhältnis jeweils individuell patientenspezifisch evaluiert werden.

Die Problematik der Zusatzmedikation sollte bei zukünftigen Untersuchungen für die Möglichkeit der besseren Vergleichbarkeit im Studienprotokoll genau definiert sein. Eine suffiziente Analgesie ist grundlegend für den Genesungsprozess, im Rahmen wissenschaftlicher Untersuchungen bedarf es jedoch der Vergleichbarkeit der Daten.

Zusammenfassend sollten klinische Studien mit entsprechender Power und signifikanten Ergebnissen angestrebt werden, deren Erkenntnisse auf die Normalbevölkerung übertragen werden können. Von wissenschaftlich hoher Bedeutung erscheinen somit randomisierte, kontrollierte, verblindete Studien mit einem repräsentativen Patientenkollektiv.

5. Die Zusammenfassung und das Fazit

Neue Konzepte der kardiochirurgischen Versorgung verlangen neue Konzepte der anästhesiologischen Betreuung. Das Fast-Track-Regime weist zahlreiche medizinische und ökonomische Vorteile auf. Darin eingeschlossen ist die suffiziente postoperative Schmerzminderung. Forderungen hinsichtlich der Wahl des Analgesieverfahrens soll das Outcome des Patienten verbessern. Dies basiere auf einer suffizienten Analgesie mit konsekutiver Minderung des kardialen Sympathikotonus und der Reduktion der perioperativen Stressantwort (Riedel 2001).

Die vorliegende prospektive, randomisierte, doppelt verblindete Studie untersuchte den Effekt der Anwendung des ON-Q® PainBuster® Kathetersystems mit Ropivacain 0,375 % im Konzept einer multimodalen Schmerztherapie bei minimalinvasiver Mitralklappenchirurgie. Das Konzept der postoperativen Schmerzbehandlung setzte sich zusammen aus intravenös applizierter Piritramidgabe via PCA-Pumpe, oraler Verabreichung von Ibuprofen bzw. Diclofenac in Kombination mit ASS und der Neuerung des Einsatzes eines Wundkathetersystems zur langstreckigen Applikation von Ropivacain 0,375 % mit einer Flussrate von 5 ml/h über ein Zeitintervall von 72 h. Die Insertion erfolgte intraoperativ durch den Kardiochirurgen unter direkter Sicht nach Verschluss des Interkostalraumes. Die Applikationsdauer erstreckte sich über die ersten drei postoperativen Tage als Wundkathetersystem im Bereich des chirurgischen Zugangs rechtsthorakal. Innerhalb der postoperativen Betreuung erfolgten über fünf Tage zweimal täglich anästhesiologische Schmerzvisiten.

Es konnten keine signifikanten Unterschiede der VAS bei unterschiedlichen Aktivitäten (ruhend im Bett, bei suffizientem Hustenstoß, beim Aufsetzen im Bett und der weiteren Mobilisation) nachgewiesen werden. Besonders die schmerzhaften Belastungen des suffizienten Hustenstoßes bei der Atemtherapie bedürfen einer Verbesserung, um postoperative Komplikationen zu vermeiden. Der Bedarf von intravenös appliziertem Piritramid differierte nicht signifikant zwischen den Studiengruppen (Median: 51 mg (Verumgruppe) vs. 43 mg (Placebogruppe)). Die Anzahl der Anforderungen zusätzlicher Schmerzmedikamente ist in den Gruppen statistisch nicht kennzeichnend. Vorteile der lokalen Ropivacainapplikation im Fast-Track-Regime hinsichtlich Beatmungszeit konnten statistisch nicht signifikant nachgewiesen werden. Bei Patienten der Verumgruppe war eine Verkürzung der Beatmungsdauer um 15 % zu verzeichnen, darin ist ein verkürztes Intervall der postoperativen Beatmung im Aufwachraum eingeschlossen.

Trotz fehlendem Nachweis der Effizienz der vorgestellten Methode sollte am erweiterten Konzept der multimodalen Schmerzbehandlung mit Regionalanalgesie festgehalten werden. Die Kombination verschiedener Verfahren kann unerwünschte Nebenwirkungen reduzieren und die Effektivität erhöhen. Eine Variation des Applikationsortes könnte in Betracht gezogen werden. Die singuläre

Infiltration des Wundgebietes oberhalb des Interkostalverschlusses hat sich als nicht effizient erwiesen. Untersuchungen anderer Wissenschaftler zeigten eine bessere Wirksamkeit bei paravertebraler Applikation des Lokalanästhetikums. Eine nähere Platzierung am kostalen Gefäß-, Nervenstrang, eine initial hochdosierte Bolusgabe des Lokalanästhetikums am Ende der Operation oder der Einsatz mehrerer Applikationskatheter in unterschiedlichen Gewebsschichten könnten Ansatzpunkte sein. Ropivacain gilt aufgrund der geringen kardio- und neurotoxischen Nebenwirkungen als relativ sicheres Medikament. Bei einer Erhöhung der Dosis sollte die Gefahr toxischer Plasmakonzentrationen nicht außer Acht gelassen werden. Alternativ könnte eine gewichtsadaptierte Dosierung in Betracht gezogen werden.

Abschließend sollte am Grundsatz von C.W. Roberge aus dem Jahre 1998 festgehalten werden: "When pain management is taken seriously, patients respond by recovering more quickly."²

² Zitat: Roberge, C.W.: The effects of local anesthetics on postoperative pain. In: AORN journal (1998), Nr. 68 (8), S. 1004.

Anlagen

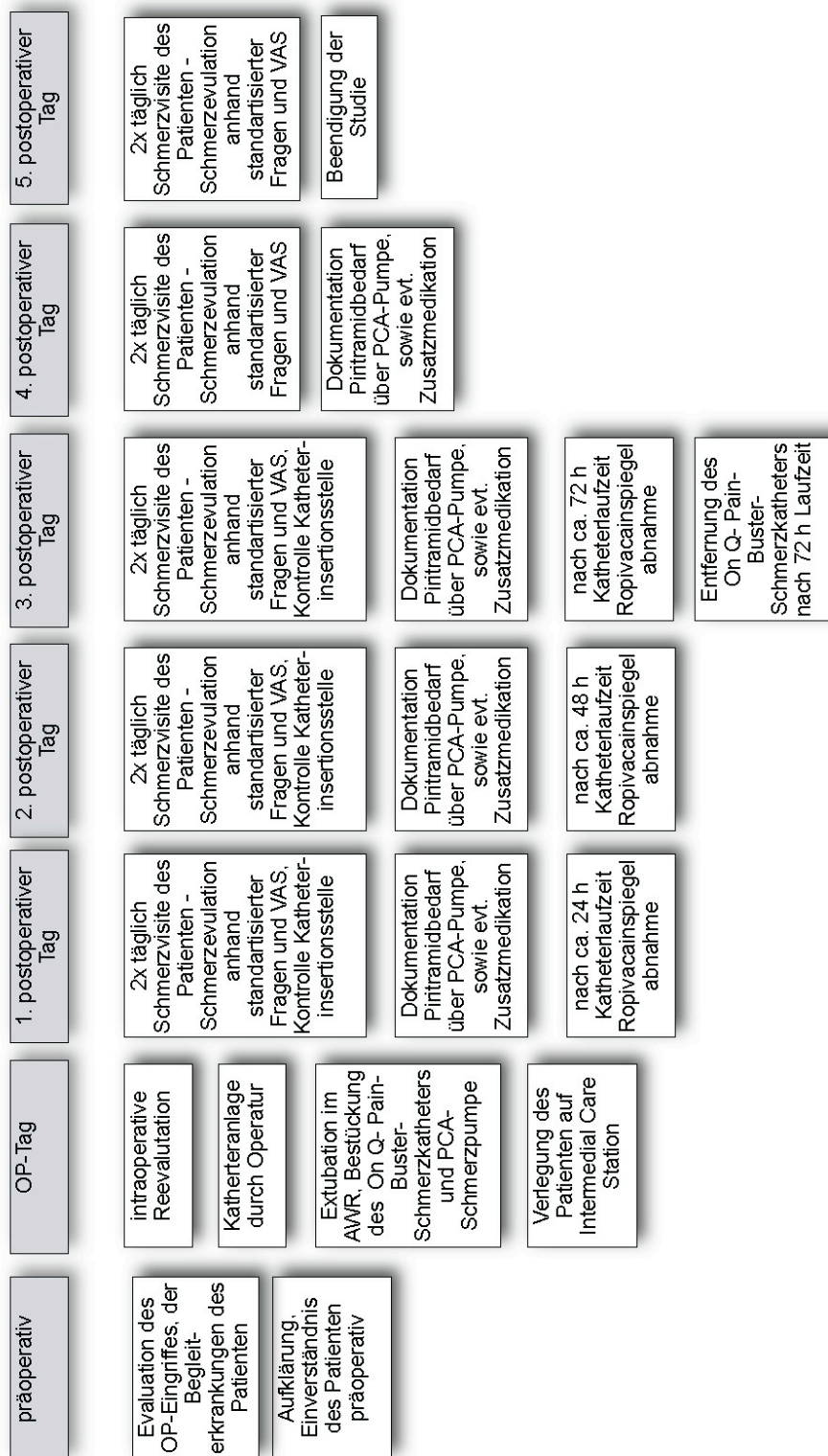


Abb. 8: Workflow des Studienablaufes

Literaturverzeichnis

Ali M, Winter DC, Hanly AM, Hagan AM, Keaveny J, Broe P (2010): Prospective, randomized, controlled trial of thoracic epidural or patient-controlled opiate analgesia on perioperative quality of life. *Br J Anaesth* 104 (3): 292-297.

Alston RP (2002): Thoracic epidurals and coronary artery bypass grafting surgery. *Anesth Analg* 94: 1365.

Amar D (2002): Beta-adrenergic blocker withdrawal confounds the benefits of epidural analgesia with sympathectomy on supraventricular arrhythmias after cardiac surgery. *Anesth Analg* 94: 1119.

Apfelbaum JL, Chen C, Mehta SS, Gan TJ (2003): Postoperative pain experience. Results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. *Anesth Analg* 97: 534-540.

Bader P, Ehtle D, Fonteyne V, Livadas K, De Meerleer G, Paez Borda A, Papaioannou EG, Vranken JH (2010): Guidelines on pain management: Post-operative pain management. *European Association on Urology (EAU)*: 61-82.

Baig MK, Zmora O, Derdemezi J, Weiss EG, Nogueras JJ, Wexner SD (2006): Use of the ON-Q® pain management system is associated with decreased postoperative analgesic requirement: Double blind randomized placebo pilot study. *J Am Coll Surg* 202: 297-305.

Barrington MJ, Kluger R, Watson R, Scott DA, Harris KJ (2005): Epidural anesthesia for coronary artery bypass surgery compared with general anesthesia alone does not reduce biochemical markers of myocardial damage. *Anesth Analg* 100: 921-928.

Barron DJ, Tolan MJ, Lea RE (1999): A randomized controlled trial of continuous extrapleural analgesia post-thoracotomy: efficacy and choice of local anaesthetic. *Eur J Anaesthesiol* 16: 236-245.

Behnke H, Geldner G, Cornelissen J, Kahl M, Möller F, Cremer J, Wulf H (2002): Postoperative Schmerztherapie bei minimal-invasiver direkter koronararterieller Bypass-Chirurgie (MIDCAB). i.v.-Opioid-PCA versus Interkostalblockaden. *Anaesthesist* 51: 175-179.

Blake DW, Royse CF, Royse AG, Bjorsten AR, Soeding PF, Pang J(2003): Alfentanil infusion as a component of intravenous anesthesia for coronary artery bypass surgery with „Fast-track“-recovery. *Anaesth Intensive Care* 31: 181-183.

Bowler I, Djaiani G, Abel R, Pugh S, Dunne J, Hall J (2002): A combination of intrathecal morphine and remifentanil anesthesia for Fast-track cardiac anesthesia and surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 16 (6): 709-714.

Carabine UA, Gilliland H, Johnston JR, McGuigan J (1995): Pain relief after thoracotomy. Comparison of morphine requirements using an extrapleural infusion of bupivacain. *Reg Anesth* 20: 412-417.

Carmona P, Llagunes J, Cánovas S, Andrés de J, Marqués I (2011): The role of continuous thoracic paravertebral block for fast-track anesthesia after cardiac surgery via thoracotomy. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 25 (1): 205-206.

Cepeda MS, African JM, Polo R, Alcala R, Carr DB (2003): What decline in pain intensity is meaningful to patients with acute pain? *Pain* 105: 151-157.

Chaney MA (2006): Intrathecal and epidural anesthesia and analgesia for cardiac surgery. *Anesth Analg* 102: 45-64.

Cheng DHC, Karski J, Peniston C, Raveendran G, Asokumar B, Carroll J, David T, Sandler A (1996): Early tracheal extubation after coronary artery bypass graft surgery reduces costs and improves resource use: a prospective, randomized, controlled trial. *Anesthesiology* 85 (6): 1300-1310.

Cheng DCH (1998a): Fast-track cardiac surgery: Economic implications in postoperative care. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 12 (1): 72-79.

Cheng DCH (1998b): Fast track cardiac surgery pathways. Early extubation process of care, and cost containment. *Anesthesiology* 88 (6): 1429-1433.

Cheng DCH (2005): Regional analgesia and ultra-fast-track cardiac anesthesia. *Can J Anesth* 52 (1): 12-17.

Chiu KM, Wu CC, Wang MJ, Lu CW, Shieh JS, Lin TY, Chu SH (2008): Local infusion of bupivacaine combined with intravenous patient-controlled analgesia provides better pain relief than intra-

venous patient-controlled analgesia in patients undergoing minimal invasive cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 135: 1348-1352.

Conacher ID (1990): Pain relief after thoracotomy. *Br J Anesth* 65: 806-812.

Davies RG, Myles PS, Graham JM (2006): A comparison of the analgesic efficacy and side effects of paravertebral vs epidural blockade for the thoracotomy - a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Br J Anesth* 96 (4): 418-426.

Debreceni G, Molnár Z, Szélig L, Molnár TF (2003): Continuous epidural or intercostal analgesia following thoracotomy. A prospective randomized double-blind clinical trial. *Acta Anaesthesiol Scand* 47: 1091-1095.

Detterbeck FC (2005): Efficacy of methods in intercostal nerve blockade for pain relief after thoracotomy. *Ann Thorac Surg* 80: 1550-1559.

Dhole S, Mehta Y, Saxena H, Juneja R, Trehan N (2001): Comparison of continuous thoracic epidural and paravertebral blocks for postoperative analgesia after minimally invasive direct coronary artery bypass surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 15 (3): 288-292.

Djaiani GN, Ali M, Heinrich L, Brunce J, Carroll J, Karski J, Cusimano RJ, Cheng DCH (2001): Ultra-fast-track anesthetic techniques facilitates operating room extubation in patients undergoing off-pump coronary revascularization surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 15 (2): 152-157.

Dowling R, Thielmeier K, Ghaly A, Barber D, Boice T, Dine A (2003): Improved pain control after cardiac surgery: Results of a randomized, double-blind, clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 126 (5): 1271-1278.

Elsayed H, McKevith J, McShane J, Scawn N (2012): Thoracic epidural or paravertebral catheter for analgesia after lung resection: Is the outcome different? *J Cardiothorac Vasc Anesth* 26 (1): 78-82.

Ender J, Borger MA, Scholz M, Funkat A-K, Anwar N, Sommer M, Mohr FW, Fassl J (2008): Cardiac surgery Fast-track treatment in a postanesthetic care unit. Six-month result of the Leipzig Fast-track concept. *Anesthesiology* 109: 61-66.

Esme H, Apiliogullari B, Duran FM, Yoldas B, Bekci TT (2012): Comparison between intermittent intravenous analgesia and intermittent paravertebral subpleural analgesia for pain relief after thoracotomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 41: 10-13.

Forastiere E, Sofra M, Giannarelli D, Fabrizi L, Simone G (2008): Effectiveness of continuous wound infusion of 0,5 % ropivacain by ON-Q® pain relief system for postoperative pain management after open nephrektomy. *Br J Anaesth* 101(6): 841-847.

Ganapathy S (2002): Anesthesia for minimally invasive cardiac surgery. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 16 (1): 63-80.

Greco M, Landoni G, Biondi-Zoccai G, Cabrini L, Ruggeri L, Pasculli N, Giacchi V, Sayeg J, Greco T, Zangrillo A (2012): Remifentanyl in cardiac surgery: A Meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 26 (1): 110-116.

Gregor JI, Schwenk W, Mall J, Kilian M, Spies C, Bloch A, Müller JM, Rückert JC (2008): „Fast-track-Rehabilitation“ in der Thoraxchirurgie: Erste Erfahrungen mit einem interdisziplinären, multimodalen, beweisbegründeten und perioperativen Behandlungspfad. *Chirurg* 79: 657-664.

Häntschel, D : Einführung eines multimodalen anästhesiologischen „Fast-track“-Konzeptes bei herzchirurgischen Patienten am Herzzentrum Leipzig und Auswirkungen auf den postoperativen Verlauf. unv. Diss. Universität Leipzig 2008.

Hansdottir V, Philip J, Olsen MF, Eduard C, Houltz E, Ricksten S-E (2006): Thoracic epidural versus intravenous patient-controlled analgesia after cardiac surgery: A randomized controlled trial on length of hospital stay and patient-perceived quality of recovery. *Anesthesiology* 104: 142-151.

Heijmans J, Fransen E, Buurman W, Maessen J, Roekaerts P (2007): Comparison of the modulatory effects of four different Fast-track anesthetic techniques on the inflammatory response to cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 21 (4): 512-518.

Hemmerling TM, Prieto I, Choinière J-L, Basile F, Fortier JD (2004): Ultra-fast-track anesthesia in off-pump coronary artery bypass grafting: a prospective audit comparing opioid-based anesthesia vs. thoracic epidural-based anesthesia. *Can J Anesth* 51 (2): 163-168.

Ho AMH, Chung DC, Joynt GM (2000): Neuroaxial blockade and hematoma in cardiac surgery: Estimating the risk of a rare adverse event that has not (yet) occurred. *Chest* 117: 551-555.

-
- Hynninen MS, Cheng DCH, Hossain I, Carroll J, Siva S, Yue R, Karski JM (2000): Non-steroidal antiinflammatory drugs in treatment of postoperative pain after cardiac surgery. *Can J Anesth* 47 (12): 1182-1187.
- Joshi GP et al. (2008): A systemic review of randomized trials evaluating regional techniques for postthoracotomy analgesia. *Anesth Analg* 107: 1026-1040.
- Kaiser A, Zollinger A, De Lorenzi D, Largiadèr F, Weder W (1998): Prospective, randomized comparison of extrapleural versus epidural analgesia for postthoracotomy pain. *Ann Thorac Surg* 66: 367-372.
- Kavanagh BP, Katz J, Sandler AN (1994): Pain control after thoracic surgery: a review of current techniques. *Anesthesiology* 81 (3): 737-759.
- Kehlet H, Dahl JB (1993): The Value of „multimodal“ or „balanced analgesia“ in postoperative pain treatment. *Anesth Analg* 77: 1048-56.
- Kehlet H (1996): Organizing postoperative accelerated recovery programs. *Reg Anesth* 21 (6S): 149-151.
- Kehlet H (1997): Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br J Anaesth* 78: 606-617.
- Kehlet H (1999): Acute pain control and accelerated postoperative surgical recovery. *Surg Clin North Am* 79 (2): 431-443.
- Kehlet H, Dahl JB (2003): Anesthesia, surgery, and challenges in postoperative recovery. *Lancet* 362: 1921-1928.
- Kehlet H, Wilmore DW (2008): Evidence-based surgical care and the evolution of Fast-track surgery. *Ann Surg* 248: 189-198.
- Kehlet H (2009): Prinzipien der Fast-Track-Chirurgie: Multimodale perioperative Therapieprogramme. *Chirurg* 80: 687-689.
- Komatsu R, Turan AM, Orhan-Sungur M, MCGuire J, Radke OC, Apfel CC (2007): Remifentanyl for general anesthesia: A systematic review. *Anaesthesia* 62: 1266-1280.

-
- Knudsen K, Beckman Suurküla MB, Blomberg S, Sjövall J, Edvardsson N (1997): Central nervous and cardiovascular effects of i.v. infusion of ropivacaine, bupivacaine and placebo in volunteers. *Br J Anaesth* 78: 507-514.
- Lange H, Kranke P, Steffen P, Steinfeldt T, Wulf H, Eberhart LHJ (2007): Analgetikakombinationen zur postoperativen Schmerztherapie: Übersicht zu Effektivität und Nebenwirkungen. *Anaesthesist* 56: 1001-1016.
- Lahtinen P, Kokki H, Hendolin H, Hakala T, Hynynen M (2002): Propacetamol as adjunctive treatment for postoperative pain after cardiac surgery. *Anesth Analg* 95: 813-819.
- Latham P, Zarate E, White PF, Bossard R, Shi C, Morse LS, Douning LK, Chi L (2000): Fast-Track cardiac anesthesia: A comparison of Remifentanil plus intrathecal Morphine with Sufentanil in a Desflurane-based Anesthetic. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 14 (6): 645-651.
- Laubenthal H, Neugebauer E (2007): S3-Leitlinie Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen“. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 041/001.
- Lena P, Balarax, Lena D, De La Chapelle A, Arnulf J-J, Milhoubi A, Tapia M, Bonnet F (2008): Fast-Track anesthesia with Remifentanil and spinal analgesia for cardiac surgery: The effect on pain control and quality of recovery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 22 (4): 536-542.
- Lison S, Schill M, Conzen P (2007): Fast-Track cardiac anesthesia: Efficacy and safety of Remifentanil versus Sufentanil. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 21 (1): 35-40.
- Liu SS, Block BM, Wu CL (2004): Effects of perioperative central neuroaxial analgesia on outcome after coronary artery bypass surgery. A meta-analysis. *Anesthesiology* 101 (1): 153-161.
- Liu SS, Richman JM, Thirlby RC, Wu CL (2006): Efficacy of continuous wound catheters delivering local anesthetic for postoperative analgesia: A quantitative and qualitative systematic review of randomized controlled trials. *J Am Coll Surg*:203 (6): 914-932.
- Loick HM, Schmidt C, Van Aken H, Junker R, Erren M, Berendes E, Rolf N, Meissner A, Schmid C, Scheld HH, Möllhoff T (1999): High thoracic epidural anesthesia, but not Clonidine, attenuates the perioperative stress respond via sympatholysis and reduces the release of troponin T in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Anesth Analg* 88: 701-709.

Magnano D, Montalbano R, Lamarra M, Ferri F, Lorini L, Clarizia S, Rescigno G (2005): Ineffectiveness of local wound anesthesia to reduce postoperative pain after median sternotomy. *J card surg* 20 (3): 314-318.

Marret E, Bazelly B, Taylor G, Lember N, Deleuze A, Mazoit JX, Bonnet FJ (2005): Paravertebral block with Ropivacain 0,5 % versus systemic analgesia for pain relief after thoracotomy. *Ann Thorac Surg*: 79: 2109-2114.

Maurer K, Blumenthal S, Rentsch KM, Schmid ER (2008): Continuous extrapleural infusion of ropivacaine 0,2 % after cardiovascular surgery via the lateral thoracotomy approach. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 22 (2): 249-24.

McKenzie AG, Mathe S (1996): Interpleural local anesthesia: anatomical basis for mechanism of action. *Br J Anesth* 76: 297-299.

Meyer M, Siau PT, Scholz G, Frey DJM (2005): Plasma concentrations and analgesic effects of ropivacaine 3,75 mg/ml during long-term extrapleural analgesia after thoracotomy. *Reg Anesth* 30 (4): 356-362.

Milgrom LB, Brooks JA, Qi R, Bunnell K, Wuestefeld S, Beckman D (2004): Pain levels experienced with activities after cardiac surgery. *Am J Crit Care* 13: 116-125.

Möllhoff T, Kress HJ, Tsompanidas K, Wolf C, Poloum P (2007): Fast-Track-Rehabilitation am Beispiel der Kolonchirurgie: Beitrag der Anästhesie. *Anaesthesist* 56: 713-728.

Mueller XM, Tinguely F, Tevaearai HT, Revelly JP, Chiroléro R, von Segesser LK (2000): Pain location, distribution, and intensity after cardiac surgery. *Chest* 118: 391-396.

Mukherjee C, Koch E, Banusch J, Scholz M, Kaisers UX, Ender J (2012): Intrathecal morphine is superior to intravenous PCA in patients undergoing minimally invasive cardiac surgery. *Ann Card Anaesth* 15: 122-127.

Myles PS, Buckland MR, Weeks AM, Bujor MA, McRae R, Langley M, Moloney JT, Hunt JO, Davis BB (1997): Hemodynamic effects, myocardial ischemia, and timing of tracheal extubation with Propofol-based anesthesia for cardiac surgery. *Anesth Analg* 84: 12-19.

Myles PS, Daly DJ, Djaiani G, Lee A (2003): A systematic review of the safety and effectiveness of Fast-track cardiac anesthesia. *Anesthesiology* 99: 982-987.

Myles PS, McIlroy D (2005): Fast-track cardiac anesthesia: Choice of anesthetic agents and techniques. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 9:5-16.

Nay PG, Elliott SM, Harrop-Griffiths AW (1996): Postoperative pain: Expectation and experience after coronary artery bypass grafting. *Anaesthesia* 51: 741-743.

Neugebauer EAM, Wiebalck A, Meißner W, Simanski C, Stehr-Zirngibl S (2008): Akutschmerztherapie - Ein Curriculum für Chirurgen. Aktualisiert auf der Grundlage der neuen S3-Leitlinien 2007. Bremen: Uni-Med Verlag AG, 2008.

Nygard E, Kofoed KF, Freiberg J, Holm S, Aslershvile J, Eliassen K, Kelbaek H (2005): Effects of high thoracic epidural analgesia on myocardial blood flow in patients with ischemic heart disease. *Circulation* 111: 2165-2170.

Parlow JL, Steele G, O'Reilly D (2005): Low dose intrathecal Morphine facilitates early extubation after cardiac surgery: Results of a retrospective continuous quality improvement audit. *Can J Anesth* 52 (1): 94-99.

Powell ES, Cook D, Pearce AC, Davies P, Bowler GM, Naidu B, Gao F (2011): A prospective, multicentre, observational cohort study of analgesia and outcome after pneumonectomy. *Br J Anesth* 106 (3): 364-370.

Pivalizza EG, Warters RD (2006): Thoracic epidural analgesia after cardiac surgery. *Anesthesiology* 105: 854.

Rescigno G, Carnelos G (2004): Improved pain control after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 128 (1): 154-155.

Riedel BJCJ (2001): Regional anesthesia for major cardiac and noncardiac surgery: More than just a strategy for effective analgesia? *J Cardiothorac Vasc Anesth* 15 (3): 279-281.

Riedel BJ, Shaw AD (2002): Thoracic epidural anesthesia and analgesia in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Anesth Analg* 94: 1365.

Roberge CW, McEwen M (1998): The effects of local anesthetics on postoperative pain. *AORN journal* 68(6): 1003-1012.

Roediger L, Larbuisson R, Lamy M (2006): New approaches and old controversies to postoperative pain control following cardiac surgery. *Eur J Anaesthesiol* 23: 539-550.

Royse C (2011): Epidurals for cardiac surgery: Can we substantially reduce surgical morbidity or should we focus on quality of recovery? *Anesthesiology* 114: 232-233.

Sabanathan S, Mearns AJ, Bickford Smith PJ, Eng J, Berrisford RG, Bibby SR, Majid MR (1990): Efficacy of continuous extrapleural intercostal nerve block on post-thoracotomy pain and pulmonary mechanics. *Br J Surg* 77: 221-225.

Schwann NM, Chaney MA (2003): No pain, much gain? *J Thorac Cardiovasc Surg* 126 (5): 1261-1264.

Scott NB, Turfrey DJ, Ray DA, Nzewi O, Sutcliffe NP, Lal AB, Norrie J, Nagels WJ, Ramayya GP (2001): A prospective randomized study of the potential benefits of thoracic epidural anesthesia and analgesia in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Anesth Analg* 93: 528-535.

Scott NB, Sutcliffe NP, Schraag S, McKinlay K, Ray DAA, Lal A (2006): Thoracic epidural anesthesia/analgesia for cardiac surgery: Don't put down your Tuohy needles yet. *Anesthesiology* 105: 853.

Sherwinter DA, Ghaznavi AM, Spinner D, Savel RH, Macura JM, Adler H (2008): Continuous infusion of intraperitoneal bupivacaine after laparoscopic surgery. A randomized controlled trial. *Obes Surg* 18: 1581-1586.

Silbert BS, Santamaria JD, O'Brien JL, Blyth CM, Kelly WJ, Molnar RR (1998): Early extubation following coronary artery bypass surgery: A prospective randomized controlled trial. *Chest* 113 (6): 1481-1488.

Silbert BS, Myles PS (2009): Is Fast-track cardiac anesthesia now the global standard of care? *Anesth Analg* 108 (3): 689-691.

Simanski C, Neugebauer E (2003): Postoperative Schmerztherapie. *Chirurg* 74: 254-275.

Soto RG, Fu ES (2003): Acute pain management for patients undergoing thoracotomy. *Ann Thorac Surg* 75: 1349-1357.

Strüber M, Winterhalter M (2009): Fast Track in der Herzchirurgie. *Chirurg* 80: 724-729.

Sugantha G (2002): Anesthesia for minimally invasive cardiac surgery. *Best Practice & Research* 16 (1): 63-80.

Svircevic V, Nierich AP, Moons KGM, Bruinsma GJBB, Kalkman CJ, van Dijk D (2009): Fast-Track anesthesia and cardiac surgery: A retrospective cohort study of 7989 patients. *Anesth Analg* 108 (3): 727-733.

Svircevic V, Nierich AP, Moons KGM, Diephuis JC, Ennema JJ, Bruinsma GJBB, Kalkman CJ, van Dijk D (2011): Thoracic epidural anesthesia for cardiac surgery. A randomized trial. *Anesthesiology* 114: 262-270.

Svircevic V, van Dijk D, Nierich AP, Passier MP, Kalkman CJ, van der Heijden GJMG, Bax L (2011): Meta-analysis of thoracic epidural anesthesia versus general anesthesia for cardiac surgery. *Anesthesiology* 114: 271-282.

Taylor A, McCarthy JR, Phelan D (1995): Pain Relief Following Cardiac Surgery: A Review. *Irish journal of medical science* 1650: 1-6.

Tetik Ö, Islamoglu F, Ayan E, Duran M, Buket S, Cekirdekci A (2004): Intermittent Infusion of 0,25 % Bupivacain through an intrapleural Catheter for post-thoracotomy pain relief. *Ann Thorax Surg* 77: 284-288.

Todd MM, Brown DL (1999): Regional Anesthesia and postoperative Pain Management: Long-term benefits from short-term intervention. *Anesthesiology* 91: 1-2.

Valdix SW, Puntillo KA (1995): Pain, pain relief and accuracy of their recall after cardiac surgery. *Prog Cardiovasc Nurs* 10 (3): 3-11.

Valen van, R, van Vuuren H, van Domburg RT, van der Woerd D, Hofland J, Bogers AJ (2011): Pain management after cardiac surgery: experience with a nurse-driven pain protocol. *Eur J Cardiovasc Nurs* 11 (1): 62-69.

Wheatley GH, Rosenbaum DH, Paul MC, Dine AP, Wait MA, Meyer DM, Jessen ME, Ring WS, DiMaio JM (2005): Improved pain management outcomes with continuous infusion of a local anesthetic after thoraxotomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 130: 464-468.

White PF, Rawal F, Latham P, Markowitz S, Issioui T, Dellaria S, Shi C, Morse L, Ing C (2003): Use of a continuous local anesthetic infusion for pain management after median sternotomy. *Anesthesiology* 99: 918-923.

Zarate E, Lathan P, White PF, Bossard R, Morse L, Douning LK, Shi C, Chi L (2000): Fast-track cardiac anesthesia: Use of Remifentanyl combined with intrathecal Morphine as an alternative to Sufentanil during Desflurane anesthesia. *Anesth Analg* 91: 283-287.

Zink W, Graf BM (2003): Toxikologie der Lokalanästhetika: Pathomechanismen- Klinik - Therapie. *Anaesthesist* 52: 1102-1123.

Zhu F, Lee A, Chee YE (2012): Fast-track cardiac care for adult cardiac surgical patients. *The Cochrane Library* 2012, Issue 10, 1-72.

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

ABB. 1: ON-Q® PAINBUSTER SCHMERZKATHETERSYSTEM.....	7
ABB. 2: GRUPPENVERGLEICH VAS ALLGEMEIN, RUHEND IM BETT ALS DARSTELLUNG DER MEDIANE, DER MINIMA, DER MAXIMA SOWIE 25- UND 75 % QUANTILE WÄHREND DER ERSTEN FÜNF POSTOPERATIVEN TAGE	11
ABB. 3: GRUPPENVERGLEICH VAS BEIM HUSTEN ALS DARSTELLUNG DER MEDIANE, DER MINIMA, DER MAXIMA SOWIE 25- UND 75 % QUANTILE WÄHREND DER ERSTEN FÜNF POSTOPERATIVEN TAGE.....	12
ABB. 4: GRUPPENVERGLEICH VAS BEIM AUFSETZEN ALS DARSTELLUNG DER MEDIANE, DER MINIMA, DER MAXIMA SOWIE 25- UND 75 % QUANTILE WÄHREND DER ERSTEN FÜNF POSTOPERATIVEN TAGE.....	13
ABB. 5: GRUPPENVERGLEICH DER VAS BEI MOBILISATION ALS DARSTELLUNG DER MEDIANE, DER MINIMA, DER MAXIMA SOWIE 25- UND 75 % QUANTILE WÄHREND DER ERSTEN FÜNF POSTOPERATIVEN TAGE	13
ABB. 6: PIRITRAMIDBEDARF IM BEOBACHTUNGSZEITRAUM POSTOPERATIV MIT DARSTELLUNG VON MEDIAN, MINIMA, MAXIMA SOWIE 25- UND 75 %-QUANTILE	15
ABB. 7: GESAMTROPIVACAINSPIEGEL IM SERUM DER VERUMGRUPPE ALS MEDIAN MIT MINIMUM, MAXIMUM UND 25- UND 75 % QUANTIL IM ZEITVERLAUF POSTOPERATIV.....	17
ABB. 8: WORKFLOW DES STUDIENABLAUFES.....	38
TABELLE 1: ART DES OPERATIVEN EINGRIFFES IM GRUPPENVERGLEICH.....	15
TABELLE 2: DEMOGRAPHISCHE DATEN DES PATIENTENKOLLEKTIVES	16
TABELLE 3: BEATMUNGS- UND VERWEILZEITEN	16
TABELLE 4: VAS-WERTE NUMERISCH ALS MEDIAN, MINIMUM, MAXIMUM UND P-WERT DER SIGNIFIKANZUNTERSUCHUNG	17
TABELLE 5: PIRITRAMIDBEDARF (MG) IM GRUPPENVERGLEICH	20
TABELLE 6: ABSOLUTE ANZAHL DER ANFORDERUNG FÜR ZUSATZMEDIKATIONEN.....	21
TABELLE 7: SERUMSPIEGEL DES ALPHA-1-SAURE-GLYKOPROTEIN IM INTERVALL VON 24-, 48-, 72-H NACH BEGINN DER APPLIKATION DER STUDIENLÖSUNG	22

Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren.

.....

Datum

.....

Unterschrift

Lebenslauf

<u>Name:</u>		Christine Ruhland, geb. Fenske
<u>Geburtsdatum:</u>		04.10.1982
<u>Geburtsort:</u>		Dresden
<u>Schulbildung:</u>		
	1989-1993	Grundschule Possendorf
	1993-2001	„Glückauf“-Gymnasium Dippoldiswalde
<u>Studium:</u>		
	2002 -2008	Studium der Humanmedizin an der Universität Leipzig
<u>Berufstätigkeit:</u>		
	seit 01/2009	Ärztin in Weiterbildung in der Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie am Klinikum Dresden Friedrichstadt
<u>Besonderes Engagement:</u>		
	07/2001-07/2002	Au-pair-Auslandsaufenthalt in Boulder/ Colorado/USA
	seit 06/2009	Mitarbeit bei Arbeitskreis Notfallmedizin (AKN) der Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin des Klinikum Dresden Friedrichstadt
	2009-2011	Honorarkraft an der Medizinischen Berufsfachschule zur Unterrichtung der Anästhesiologie im Rahmen der Gesundheitspflegeberufsausbildung
	seit 09/2011	Zusatzqualifikation Notfallmedizin

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Priv. Doz. Dr. med. habil. J. Ender für die Überlassung des Dissertationsthemas, der direkten Betreuung, Motivation und Kritik bei der Durchführung der Studie und der Erstellung der Dissertation.

Ebenso gilt mein Dank Professor Dr. med. U. X. Kaisers für die Zusammenarbeit.

Ich bedanke mich bei Dr. med. J. Banusch für die Unterstützung bei der Durchführung der Untersuchung, sowie den Mitarbeitern der Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin des Herzzentrum Leipzig. Mein Dank gilt den kardiochirurgischen Kollegen und dem Pflegepersonal der chirurgischen Abteilung des Herzzentrum Leipzig für die Zusammenarbeit.

Des Weiteren danke ich den Mitarbeitern des Institutes für medizinische Statistik, Informatik und Epidemiologie, Herrn M. Scholz und Herrn Dr. Mende bei der Unterstützung der statistischen Problembehandlung.

Weiterhin möchte ich mich herzlich bei meiner Familie, meinem Ehemann und meinen Freunden für die aufmunternde Unterstützung und Motivation bedanken.